

DOI: 10.3724/cbls.2026123

CSTR: 32203.14.cbls.2026123

文章编号: 1004-0374(2026)09-1594-13



严景华, 昌平实验室科学家。2004年毕业于中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所, 获博士学位。长期从事抗体筛选与药物研发、基于结构的抗原设计及疫苗开发, 形成了成熟的反向疫苗学研发平台。主持研发的单抗药物etesevimab在美欧等17国获批紧急使用, 为首个获西方主流国家推荐的中国原创单抗; 共同研发全球首个具有独特二聚体结构的新冠重组蛋白疫苗(附条件上市)。2019年获“求是”杰出成就集体奖; 2020年获全国抗击新冠肺炎疫情先进个人、全国创新争先奖; 2023年获国务院特殊津贴。在*Cell*、*Nature*、*Nature Immunology*等期刊发表论文100余篇, 授权专利40余项。

RSV预防策略: 疫苗和单克隆抗体

段晓敏¹, 严景华^{1, 2*}

(1 昌平实验室, 北京 102206; 2 中国科学院大学, 北京 100101)

摘要: 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是引发婴幼儿、老年人及免疫功能低下人群下呼吸道感染的主要病原体之一, 给全球公共卫生体系带来沉重的疾病负担与社会经济压力。近年来, 随着对RSV抗原表位认知的不断深入, 三款基于结构理性设计的疫苗(Arexvy、Abrysvo和mRESVIA)以及两种长效单克隆抗体(Nirsevimab和Clesrovimab)已相继成功研发并投入应用。与此同时, RSV防控产品的研发管线持续扩容, 更多基于传统与创新技术路径的疫苗及单克隆抗体正处于积极的临床研发进程中。候选产品涵盖重组亚单位疫苗、mRNA疫苗、减毒活疫苗、载体疫苗、组合疫苗、长效单克隆抗体等, 旨在进一步突破现有产品的应用局限。本文系统综述了目前已获批上市及处于临床开发阶段的RSV疫苗与长效单克隆抗体, 并介绍其在不同人群中的临床试验结果, 分析现有产品的优势与局限, 同时展望未来RSV预防药物的研发方向。

关键词: 呼吸道合胞病毒; 疫苗; 单克隆抗体

中图分类号: Q81; R392.3 文献标识码: A

RSV prevention strategies: Vaccines and monoclonal antibodies

DUAN Xiao-Min¹, YAN Jing-Hua^{1, 2*}

(1 Changping Laboratory, Beijing 102206, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

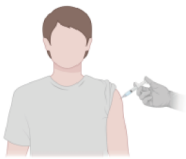
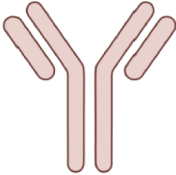
Abstract: RSV is one of the leading pathogens globally causing lower respiratory tract infections in infants, young children, older adults, and immunocompromised individuals, imposing a significant disease burden and socioeconomic pressure on public health systems worldwide. In recent years, with the rapid advancements in structural biology, immunology, and protein engineering, researchers have deepened their understanding of RSV antigenic epitopes. Notably, the elucidation of the structure and function of key neutralizing epitopes on the viral fusion (F) protein has paved the way for the rational, structure-based design of preventive products. Against this backdrop, three structure-based, rationally designed vaccines targeting the RSV prefusion F (pre F) protein have been successfully developed and deployed. These include the recombinant subunit vaccine Arexvy and mRNA vaccine mRESVIA for older and high-risk adults, and the bivalent recombinant vaccine Abrysvo, which is indicated for pregnant individuals (providing passive protection to infants through maternal antibodies), older and high-risk adults. Concurrently, two long-acting monoclonal antibodies for

收稿日期: 2026-01-26; 修回日期: 2026-05-12

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(2024M750273)

*通信作者: E-mail: yanjinghua@cpl.ac.cn

infants, Nirsevimab and Clesrovimab, have been approved, establishing a diversified RSV prevention barrier for different populations. Meanwhile, the pipeline for RSV prevention products continues to expand, with numerous vaccines and monoclonal antibodies based on both traditional and innovative technological platforms advancing through active clinical development. This pipeline encompasses recombinant subunit vaccines, mRNA vaccines, live attenuated vaccines, vector vaccines, combination vaccines, and long-acting monoclonal antibodies. These candidate products aim to further overcome the limitations of existing options by enhancing immunogenicity in immunocompromised populations, extending the duration of protection, and optimizing routes of administration. This article presents a systematic review of currently approved and clinically developing RSV vaccines and long-acting monoclonal antibodies. It summarizes the design principles, immunogenicity profiles, and key research progress for each product category. Additionally, it presents clinical trial results across various populations, such as infants, and older adults, analyzes the strengths and limitations of existing products, and offers perspectives on future directions in RSV prophylactic drug development.

Older Adluts	Pregnant Women	Infants	Older Infants(future)
			
Recombinant subunit vaccine / mRNA vaccine, Reactivate immune memory established by prior RSV infection	Adjuvant-free recombinant protein vaccine → passive immunity for newborns via placental antibody transfer	Long-acting monoclonal antibodies, Passive protection	Live attenuated vaccine, Mimic natural infection, the only proven platform that avoids ERD in RSV-seronegative infants, making it safe for this vulnerable group

Key words: respiratory syncytial virus; vaccine; monoclonal antibody

RSV是全球婴幼儿急性下呼吸道感染的首要病原体,也是导致婴幼儿、老年人及免疫功能低下者住院和死亡的重要公共卫生问题。据估计,2019年,在5岁以下儿童中,RSV引起的急性下呼吸道感染约达3 300万例,导致约360万例住院、2.63万例院内死亡、10.14万例RSV相关总死亡;值得注意的是,超过95%的RSV相关急性下呼吸道感染病例以及超过97%的RSV相关死亡发生在低收入和中等收入国家^[1]。这凸显了该疾病负担在全球范围内的不均衡分布。针对高收入国家≥60岁成年人群的系统综述和Meta分析显示,RSV相关急性呼吸道感染发生率约为1.62%,住院发生率约为0.15%,院内病死率达到7.13%;据此估算,2019年约有520万RSV-ARI病例、47万住院病例以及3.3万院内死亡病例发生于该人群^[2]。

如前所述,RSV疾病负担主要集中在婴幼儿与老年人两大重点人群,其免疫保护需求及相应预防

策略存在显著差异。目前,RSV的预防主要依托两类技术路线:主动免疫(疫苗接种)与被动免疫(单克隆抗体或母体免疫)。其中,主动免疫主要用于激活机体自身免疫应答,在老年人中已有多款疫苗获批或临近上市;被动免疫则通过外源抗体提供保护,以长效单抗为核心手段在婴幼儿中应用,同时母体免疫通过孕妇接种为新生儿提供跨胎盘被动保护。本文将系统综述这两类预防手段的最新研究进展,并探讨当前RSV预防药物研发面临的主要挑战与未来发展方向。

本文文献检索及信息更新截至2026年3月,该日期之后发表的相关研究未纳入本次综述分析范围。

1 聚焦F蛋白:RSV疫苗和抗体研发的关键切入点

RSV是一种属于肺炎病毒科正肺病毒属的包膜、非节段性负链RNA病毒,可分为A和B两种亚型。

其基因组全长约15.2 kb,包含10个基因,共编码11种蛋白质。病毒表面锚定有三种关键蛋白:小疏水蛋白(small hydrophobic protein,SH)、融合蛋白(fusion protein,F)和黏附糖蛋白(attachment glycoprotein,G)^[3]。其中,五聚体离子通道SH蛋白被认为可延缓感染细胞凋亡^[4]。但研究表明其对病毒感染和生长并非必需^[5]。在感染过程中,G蛋白通过与宿主细胞表面的趋化因子受体^[6]或高度硫酸化的肝素样糖胺聚糖^[7]相互作用,介导病毒与细胞的初始黏附。随后,F蛋白发生构象改变,驱动病毒包膜与宿主细胞膜融合,完成病毒入侵^[8]。由于G蛋白和F蛋白在病毒侵入中的核心作用,两者均被视为开发RSV预防和治疗策略的重要靶点。值得注意的是,F蛋白在不同亚型间高度保守,且是高活性中和抗体的主要靶标。随着F蛋白融合前构象(prefusion conformation,pre F)结构的成功解析^[9],该构象为疫苗与抗体研发提供了关键结构基础,现已发展成为RSV干预策略中最受关注的靶点。

RSV F蛋白属于I型跨膜蛋白,其对RSV感染细胞至关重要。F蛋白在病毒表面非共价结合为同源三聚体形式,在自然状态下,F蛋白在病毒表面以不稳定的pre F构象存在;当病毒与宿主细胞接触时,F蛋白被激活,转变为稳定的融合后构象(postfusion conformation,post F),驱动病毒包膜与宿主细胞膜融合^[10]。此外,它还能够诱导相邻细胞之间的膜融合,促进合胞体的形成。F蛋白含有6种抗原表位,分别为Site Ø、Site V、Site II、Site III、Site IV及Site I。Site Ø和Site V是高效中和抗体的重要靶点,其仅存在于pre F构象中;Site I则主要诱导中和能力较弱的抗体,该表位主要存在于post F构象中。

2 主动免疫措施(疫苗接种)

鉴于RSV在全球范围内对婴幼儿及老年人群造成显著的发病负担和死亡风险,为应对这一严峻的公共卫生挑战,多种基于传统与创新技术路线的RSV疫苗正在积极研发中(表1、表2)。目前,已有3

款RSV疫苗被批准上市,用于60岁以上及高风险成年人或孕妇。然而,由于不同人群在重症风险因素和免疫背景方面存在差异,因此RSV疫苗的研发需根据不同目标人群的特点进行量身定制。遗憾的是,目前尚无针对婴幼儿的主动免疫措施获批准应用,这主要源于历史上RSV疫苗研发曾遭遇的重大挫折。

RSV疫苗的研发历程最早可追溯至20世纪60年代中期。当时,美国科研人员启动了针对福尔马林灭活RSV疫苗(FI-RSV)的研究。在一项针对2~7个月婴幼儿的临床试验中,接种FI-RSV的受试者体内RSV中和抗体滴度虽较对照组有所提高,然而在随后的RSV流行季节中,两组受试者的RSV感染率并无显著差异,且疫苗组感染RSV后的住院率高达80%,远高于对照组的5%;更严重的是,FI-RSV疫苗组中还报告了两例死亡病例,肺部病理结果显示,细支气管周围单核细胞浸润,嗜酸性粒细胞略有增多,表现出严重的下呼吸道炎症反应^[11]。这说明FI-RSV疫苗在婴幼儿体内导致了严重的疫苗相关的增强性呼吸道疾病(vaccine-associated enhanced respiratory disease,ERD)。后续数十年的研究证实,FI-RSV诱导ERD的原因为:接种的疫苗抗原未在细胞质中被加工,导致产生非保护性抗体应答,并在细胞毒性T淋巴细胞缺失的情况下,引发CD4⁺辅助性T细胞致敏,这种疫苗诱导的免疫应答会产生致病性Th2记忆性反应,导致RSV感染后,嗜酸性粒细胞在肺部浸润、免疫复合物在肺部沉积^[12]。

此外,还有一些RSV抗原在动物模型中显示出引发ERD的倾向。如RSV G蛋白免疫后引发肺部嗜酸性粒细胞增多^[13]、IL-13和黏蛋白过量表达^[14],造成RSV感染后ERD;另有研究发现,γ射线灭活RSV疫苗(RI-RSV)在小鼠体内会引发比FI-RSV更严重的肺部ERD,其核心机制是γ射线诱导的活性氧导致RSV pre-F向post-F构象转变程度高于FI-RSV^[15],这说明post-F引发的低活性抗体可能是引发ERD的原因之一。

表1 已上市RSV疫苗概览
Table 1 Summary of approved RSV vaccines

疫苗	研发机构	分类	临床状态	应用人群
Arexvy	葛兰素史克(GSK)	重组亚单位疫苗	上市	60岁及以上;50~59岁高风险人群
Abrysvo	辉瑞(Pfizer)	重组亚单位疫苗	上市	60岁及以上;18~59岁高风险人群;孕妇
mRESVIA	莫德纳(Moderna)	mRNA	上市	60岁及以上;18~59岁高风险人群

表2 临床研究阶段RSV疫苗概览
Table 2 Summary of RSV vaccine candidates in clinical trials

疫苗/	研发机构	分类	临床状态	临床试验人群
BW-201	百邑无忧	重组亚单位疫苗	临床Ⅱ期 CTR20253815	60岁及以上
MKK900	迈科康生物	重组亚单位疫苗	临床Ⅲ期 ChiCTR2500110612	60岁及以上
SCB-1019	三叶草生物	重组亚单位疫苗	临床Ⅰ期 NCT06194318 NCT06843317	18~85岁 60~85岁
VN-0200	第一三共株式会社 (Daiichi Sankyo Co.,Ltd)	重组亚单位疫苗	临床Ⅱ期 NCT05547087	60~80岁
SCTV02	神州细胞	重组亚单位疫苗	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT06754605	50岁及以上
SP0256	赛诺菲(Sanofi)	mRNA	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT05639894	18~50岁及≥60岁
ABO1105	艾博生物	mRNA	临床Ⅱ期 CTR20253567	50岁及以上
AFN0205	阿法纳生物	mRNA	临床Ⅱ期 CTR20252307	50岁及以上
IN006	深信生物	mRNA	临床Ⅱ期 NCT07128121	60岁及以上
LVRNA007	艾美疫苗	mRNA	临床Ⅰ期 CTR20250908	18岁及以上
NR222	纳美信生物	mRNA	临床Ⅰ期 CTR20251101	18岁及以上
SYS6016	石药集团	mRNA	临床Ⅰ期 CTR20243880	18岁及以上
JCXH-108	嘉晨西海	mRNA	临床Ⅰ期 NCT06564194	18~45岁及≥60岁
STR-V003	星锐医药	mRNA	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT06344975	18岁及以上
RSVt	赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅲ期 NCT06705140 NCT06397768	6~22个月 6个月+2周及12个月+/-2周
CodaVax-RSV	科德詹尼克斯(Codagenix, Inc)	减毒活疫苗	临床Ⅰ期 NCT04919109 NCT04295070	6个月~5岁 18~75岁
RSV LID ΔM2-2 1030s	美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)、 赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅰ期 NCT02794870 NCT04520659	6~24个月 6~24个月
RSV 6120/ΔNS1	美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)、 赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅰ期 NCT03596801	6个月~5岁
RSV 6120/F1/G2/ΔNS1	美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)、 赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅰ期 NCT03596801	6个月~5岁
RSV 6120/ΔNS2/1030s	美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)、 赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT03916185	6~24个月
RSV 276	美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)、 赛诺菲(Sanofi)	减毒活疫苗	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT03916185	6~24个月
BLB-201	蓝湖生物(Blue Lake Biotechnology, Inc.)、	载体疫苗	临床Ⅰ/Ⅱ期 NCT05655182	6个月~5岁
RSV/Flu-01E	俄罗斯流感研究所	载体疫苗	临床Ⅱ期 NCT06890429	60岁及以上
IVX-A12	艾科沙威克斯(Icosavax)	组合疫苗	临床Ⅱ期 NCT05903183 NCT06481579	60~85岁 60岁及以上

表2 临床研究阶段RSV疫苗概览(续表)
Table 2 Summary of RSV vaccine candidates in clinical trials(Continued)

疫苗/	研发机构	分类	临床状态	临床试验人群
mRNA-1045	莫德纳(Moderna)	组合疫苗	临床 I 期 NCT05585632	50~75岁
mRNA-1230	莫德纳(Moderna)	组合疫苗	临床 I 期 NCT05585632	50~75岁
RSV/hMPV/PIV3	赛诺菲(Sanofi)	组合疫苗	临床 I 期 NCT06850051 NCT06604767	18~49岁 60岁及以上
RSV/hMPV	赛诺菲(Sanofi)	组合疫苗	临床 I / II 期 NCT06686654 NCT06134648	60岁及以上 60岁及以上
SCB-1022	三叶草生物	组合疫苗	临床 I 期 NCT06984094	60~85岁
SCB-1033	三叶草生物	组合疫苗	临床 I 期 NCT06984094	60~85岁
VXB-241	维赛生物(Vicebio)	组合疫苗	临床 I 期 NCT06556147	18~40岁及60~83岁

这一历史教训深刻影响了后续RSV疫苗的研发策略。FI-RSV的经验教训警示我们,任何RSV候选疫苗在进入婴幼儿临床试验前,都必须提供充分的临床前证据,证明其不会引起ERD。为避免重蹈FI-RSV的覆辙,科学家们将研发重点转向能够精确诱导保护性免疫反应,同时规避ERD风险的疫苗设计。根据技术路线的不同,可对RSV疫苗进行如下分类:重组亚单位疫苗、mRNA疫苗、减毒活疫苗和载体疫苗等。下文将对不同技术路线疫苗进行分类阐述。

2.1 重组亚单位疫苗

近年来,基于结构的蛋白质疫苗设计已成为开发更安全高效疫苗的重要方向,其利用病原体关键抗原的高分辨率三维结构信息,通过理性设计,改造或构建出免疫原性更强、稳定性更高、安全性更佳的重组蛋白抗原,以此作为疫苗。RSV F蛋白因其高度保守性、高免疫原性及在病毒入侵过程中的关键作用,成为RSV重组亚单位疫苗的热门改造靶点。

理想的RSV疫苗应当能够聚焦免疫应答于高中和表位(Site Ø和Site V),同时尽可能减少对弱中和表位(Site I)的应答。基于此,能够稳定维持pre F蛋白构象的抗原设计成为RSV疫苗研发的关键策略。2013年,McLellan等^[16]成功解析了pre F构象蛋白的晶体结构,这一发现从根本上改变了RSV疫苗设计的策略。基于对pre F结构功能的深入理解,研究人员通过基因工程手段引入特定的突变或修饰,将蛋白“锁定”在易被中和抗体识别的pre F状态,作为疫

苗研发的基础。

当前,稳定pre F蛋白的常见方法主要基于以下几种策略:一是去除弗林酶切位点,阻止不可逆的构象转变,将蛋白“锁定”在pre F状态;二是引入二硫键,将易发生构象变化的区域与稳定区域相连接,以限制其动态变化;三是进行空腔填充,即向蛋白质内部空腔插入疏水残基,通过增强范德华相互作用来提高结构刚性;四是引入电荷突变,通过改变残基电荷来削弱不利的静电排斥或增强与邻近残基的静电吸引;五是在关键转角(如柔性环或螺旋端)引入脯氨酸残基,利用其固有的主链二面角约束来有效稳定局部与整体结构。此外,为了增强RSV pre F的三聚化,通常添加异源三聚化结构域如T4噬菌体纤维蛋白(foldon)融合到F蛋白胞外结构域的C端。上述改造方案已成功用于制备多种稳定且免疫原性高于post F的pre F蛋白,例如DS-cav1^[9]、DS-cav2^[17]、847^[18]和preF7P^[19]等。

2023年,两款基于pre F蛋白的重组亚单位疫苗先后获得美国FDA批准上市,它们分别是来自葛兰素史克的Arexvy和辉瑞的Abrysvo。此外,如表2所示,另有多款基于pre F蛋白的重组亚单位疫苗正在进行临床试验。这些疫苗代表了上述抗原设计策略的成功实践。

Arexvy是由葛兰素史克研发的一款重组亚单位疫苗。其抗原成分为稳定于pre F构象的RSV F蛋白,并添加AS01E为佐剂。该疫苗于2023年5月获得美国FDA批准,成为全球首个正式获批用于预防60

岁及以上老年人RSV感染相关下呼吸道疾病(RSV-related lower respiratory tract disease, RSV-LRTD)的疫苗,后续适应证扩大至50~59岁高风险人群。一项针对60岁及以上老年人的Ⅲ期临床试验(受试者超2万人)显示,单剂量注射该疫苗后,在首个RSV流行季内,对RT-PCR确诊的RSV-LRTD预防效力为82.6%,对需要医疗干预的严重RSV-LRTD预防效力为94.1%^[20]。这说明其在首个RSV流行季内对老年人具有高效保护力,为其后续获批上市奠定了基础。后续长期随访研究进一步揭示了其持久的保护力。数据显示,单剂接种后,在中位约17.8个月的随访期内(覆盖两个RSV流行季),对RSV-LRTD的预防效力仍保持在67.2%,对严重RSV-LRTD的效力为78.8%^[21]。更为长期的三年累积数据(中位随访30.6个月)表明,其对RSV-LRTD的预防效力仍达62.9%^[22]。这些结果一致证实,单剂Arexvy疫苗可提供跨越至少三个RSV流行季的持续免疫保护。

Abrysvo是一款基于pre F构象的二价重组亚单位疫苗,不含佐剂。其抗原成分包含等量的RSV A和B亚型的pre F蛋白。该疫苗由辉瑞公司研发,分别于2023年5月和8月获得美国FDA批准,用于两类适应人群:60岁及以上老年人,以及妊娠32~36周的孕妇(通过母体免疫为新生儿提供被动免疫保护),后续适应证扩大至18~59岁高风险成年人。Abrysvo是继葛兰素史克的Arexvy之后,全球第二款获批上市的RSV重组蛋白疫苗。一项针对60岁及以上老年人的Ⅲ期临床试验(受试者超3万人)结果显示,单次肌肉注射120 μg Abrysvo疫苗后,在首个RSV流行季内,其对预防至少包含两种症状(如咳嗽、喘息等)的RSV-LRTD的有效率为67%,对预防至少包含三种症状的更严重RSV-LRTD的有效率则达到86%^[23]。

2.2 mRNA疫苗

mRNA疫苗是通过脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)递送编码抗原的mRNA进入宿主细胞,利用细胞内源表达系统合成目标抗原,进而诱导特异性的体液和细胞免疫应答。与传统重组蛋白疫苗技术相比,该平台省去了复杂的体外蛋白表达与纯化流程,在研发速度、工艺标准化及应对病原体变异方面具有显著优势。目前全球仅有一款RSV mRNA疫苗获批上市,即Moderna公司研发的mRESVIA(mRNA-1345),该疫苗以编码稳定Pre F蛋白的mRNA为核心成分。该疫苗于2024年5月首

次被美国FDA批准用于60岁及以上老年人,后续适应证进一步扩大至18~59岁高风险成年人。

一项Ⅱ/Ⅲ临床结果^[24]显示,在60岁及以上老年人群中,单剂接种mRESVIA疫苗具有良好的安全性与有效性,可显著降低RSV-LRTD的风险。该疫苗对伴有至少2种症状的RSV-LRTD的预防效力为83.7%,对伴有至少3种症状的RSV-LRTD的预防效力为82.4%。在安全性方面,疫苗组报告的局部不良反应(58.7% vs 16.2%)和全身不良反应(47.7% vs 32.9%)发生率均高于安慰剂组,但绝大多数反应为轻至中度且呈一过性。

基于其在老年人群中证实的安全性与有效性,该疫苗启动了年龄降阶梯临床开发计划。一项针对婴幼儿的Ⅰ期临床试验评估了mRESVIA及其与hMPV疫苗的联合疫苗mRNA-1365。结果显示,在8~23月龄儿童(A部分)中,两种疫苗均表现出良好的耐受性,可有效诱导针对RSV-A和RSV-B的中和抗体以及对pre F蛋白的特异性结合抗体^[25]。细胞免疫应答分析显示以Th1型反应为主。经过一个完整的RSV流行季监测后,未发生安全性问题。然而,在5~7月龄婴儿(B部分,其中88.3%未感染过RSV)中,尽管疫苗接种同样诱导了强烈的中和抗体与pre F偏向性抗体应答,但在免疫后的第一个RSV流行季内,mRESVIA 15 μg组、mRNA-1365 15 μg组及安慰剂组分别有2/20、3/20和1/20的参与者出现需住院的严重RSV-LRTD。后续研究显示,在5~7月龄婴儿组中,安慰剂组参与者发生自然RSV感染后,针对RSV-A和RSV-B中和抗体滴度分别升高32.1倍和6.3倍^[25]。而在未感染情况下,mRNA-1345接种者两种抗体滴度分别升高36.0倍和26.2倍,mRNA-1365接种者分别升高20.5倍和9.5倍。这表明,疫苗接种诱导的中和抗体应答强度与自然感染相当。接种后感染可激发更强应答,mRNA-1345接种者感染后针对RSV-A和RSV-B的中和抗体几何平均倍数升高分别为320.9和166.3;mRNA-1365接种者感染后分别为46.4和51.1。此外,8~23月龄RSV血清阴性的婴幼儿接种编码RSV preF的疫苗(mRNA-1345和mRNA-1365),可诱导Th1偏向性细胞介导的免疫应答。这与FI-RSV疫苗接种婴儿的研究结果形成鲜明对比,后者在接种后仅诱导出低水平的中和抗体应答,且诱导Th2偏向性细胞免疫应答。本次疫苗免疫后在幼儿中出现严重感染现象表明,科学界对

ERD的完整发生机制理解仍不充分,可能存在与FI-RSV疫苗观察到的不同机制。现有的临床前模型可能无法完全预测人类婴儿复杂的免疫应答。

2.3 减毒活疫苗

减毒活疫苗因其能够模拟自然感染过程并激发包括黏膜免疫、体液免疫和细胞免疫在内的全面免疫应答,已成为婴幼儿RSV预防领域的重要研发方向。相较于其他疫苗类型,减毒活疫苗具有多重独特优势:其采用的鼻内给药方式不仅显著提高了婴幼儿的接种依从性,还能将抗原直接递送至RSV初始感染部位,从而有效诱导局部黏膜免疫,并协同激活系统性免疫应答。此外,该疫苗能在婴幼儿体内已存在母源性中和抗体的条件下,仍于上呼吸道有效复制并激发免疫反应,这克服了被动免疫可能对疫苗接种产生的干扰。最为关键的是,RSV减毒活疫苗是迄今唯一被证实,在RSV血清阴性婴幼儿中不会引发ERD的疫苗平台,这一安全性特征是其适用于该脆弱人群的根本保障^[26]。

RSV减毒活疫苗研发的核心问题在于如何平衡安全性与免疫原性,以达成两者之间的最优平衡。随着反向遗传学技术的日益成熟以及对RSV基因功能的深入理解,现已能够通过组合多个特征明确的减毒突变,精准调控疫苗的减毒程度、免疫原性及遗传稳定性。目前,RSV减毒活疫苗的研发主要采用以下两种减毒策略:第一,采用传统生物学方法(如化学诱变或低温适应传代)获得减毒株。该策略在早期RSV减毒活疫苗开发中较为常见,但其减毒效果往往不可控,且遗传稳定性较差,限制了其进一步应用^[27,28]。第二,利用反向遗传学技术构建减毒株。通过克隆RSV cDNA并引入定点突变、基因缺失或者密码子去优化,可精确设计减毒RSV毒株。如通过在聚合酶L蛋白基因中引入温度敏感(temperature-sensitive, ts)突变^[29],限制病毒在下呼吸道较高温环境中复制,但保留在温度较低的上呼吸道复制的能力;删除NS2^[30]、M2-2^[31]等非必需基因或开放阅读框,通过增强干扰素应答、调控病毒RNA合成等方式实现减毒,并提升免疫原性;也可通过对RSV特定基因进行密码子去优化实现该目的^[32]。该策略具有多重优势:能够明确减毒相关的分子位点;可通过组合不同突变以系统调节减毒水平;便于在传代过程中监测疫苗的遗传稳定性;并允许更新表面抗原基因以匹配流行株,从而提升疫苗

的适用性。

如表2所示,目前有多种RSV减毒活疫苗正处于临床试验阶段。其中,进展最为迅速的是赛诺菲巴斯德(Sanofi)的RSVt疫苗(RSVΔNS2/Δ1313/I1314L)。该疫苗采用了多重协同的减毒策略:其一,删除L基因的第1313位点(Δ1313),使病毒在32℃(接近上呼吸道温度)下能高效复制,但在37℃(接近下呼吸道温度)时复制受到限制,从而赋予其温度敏感性;其二,敲除病毒的干扰素拮抗剂NS2基因,削弱其在能够产生IFN的细胞中的复制能力,以进一步减毒。此外,为确保减毒性状的遗传稳定性,还在L基因中引入了I1314L位点突变^[30]。针对6~18月龄婴儿的I/II期临床试验证实了该疫苗良好的安全性与免疫原性。结果显示,接种低剂量(10^5 PFU)与高剂量(10^6 PFU)疫苗后,未报告与疫苗相关的全身性不良反应;局部不良反应发生率与安慰剂组相当。在完成两剂接种后,低剂量组、高剂量组及安慰剂组的中和抗体几何平均滴度(GMT)分别为142.0、107.0和26.3^[33],初步证明了该疫苗的安全性和免疫原性。

综上所述,减毒活疫苗有望为婴幼儿提供一种安全、有效且易于接种的RSV预防新工具。但2月龄内新生儿免疫系统尚未成熟,对疫苗应答较弱,故常规儿童疫苗多延迟至2月龄后接种,而该时间窗恰好是婴儿RSV重症感染高发期。因此,需通过减毒疫苗联合母体免疫策略或长效单克隆抗体的方案,实现对高风险婴幼儿的全面免疫保护。

2.4 载体疫苗

RSV载体疫苗将RSV的关键抗原基因(如F蛋白)整合至载体基因组中,利用载体进入宿主细胞并表达目标抗原,进而诱导包括体液免疫、细胞免疫与黏膜免疫在内的多重免疫应答。目前,已有部分候选疫苗进入了临床开发阶段。

BLB201是一种基于腺病毒5型(PIV5)编码RSV F抗原的活病毒载体疫苗,由Blue Lake Biotechnology开发,目前正处于临床I/IIa期阶段。其临床I期结果显示,33~75岁的健康成人单剂鼻内接种BLB201后,能有效激发全面的免疫反应,有效诱导黏膜IgA、血清中和抗体及T细胞免疫应答^[34]。由俄罗斯流感研究所开发的RSV/Flu-01E疫苗,是一种以重组减毒A/H1N1pdm09流感病毒为载体、可编码RSV F抗原的疫苗。该疫苗目前正在进行II期临

床试验。

此外,部分进入临床Ⅲ期研究的RSV载体疫苗,其开发计划已因不同原因终止。例如,基于复制缺陷型改良牛痘安卡拉病毒(MVA-BN)载体的MVA-BN-RSV疫苗,其关键Ⅲ期临床试验结果显示,中和抗体滴度提升幅度非常有限,仅为1.7倍,针对伴有≥3种症状的RSV-LRTD的预防效力仅为42.9%,未能达到预设的主要临床终点,由于该疫苗免疫原性不足和临床效力未达预期,因此后续研发已被终止^[35]。

而基于腺病毒26型(Ad26)载体的Ad26.RSV.preF疫苗,则因市场竞争格局变化及公司整体战略调整,已主动终止针对成人适应证的开发;不过,该疫苗针对婴幼儿的临床研究仍在进行中^[36]。

2.5 组合疫苗

除RSV外,流感病毒(influenza virus,IV)、人偏肺病毒(human metapneumovirus,hMPV)、副流感病毒(parainfluenza virus,PIV)、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)等也是引起婴幼儿、老年人以及免疫功能低下人群呼吸道感染的重要病原体。尽管单价疫苗能针对特定病毒提供保护,但在多种病毒共流行的背景下,存在接种程序复杂、人群覆盖率有限等不足。RSV与其他呼吸道病毒联合疫苗通过单次免疫即可实现多重防护,有助于优化免疫策略、提高接种依从性,已成为当前疫苗研发的重要方向之一。如表2所示,目前已有部分候选组合疫苗进入临床开发阶段。

IVX-A12是由Icosavax公司研发的一款针对RSV和hMPV的组合疫苗。其核心成分包括两种病毒样颗粒(VLP),分别展示RSV或hMPV的pre F三聚体抗原,并辅以MF59作为佐剂。该疫苗目前正处于Ⅱ期临床试验阶段。已发表的Ⅰ期临床试验数据证实了其在60~75岁的健康成人中的免疫原性和安全性^[37]。

Moderna正基于其 mRNA 技术平台,在开发单疫苗的同时,积极拓展联合疫苗的研发。其中,旨在共同预防IV和RSV的联合疫苗 mRNA-1045(mRNA-1010和mRNA-1345),以及同时针对IV、RSV 和SARS-CoV-2的三联苗 mRNA-1230(mRNA-1010、mRNA-1345和mRNA-1273.21),目前均已进入Ⅰ期临床研究阶段。此外,Sanofi也在推动基于mRNA技术的RSV联合疫苗研发,旨在同步预防RSV、hMPV或同步预防RSV、hMPV及PIV3的

mRNA疫苗正在Ⅰ/Ⅱ期临床研究中。

3 被动免疫措施(单克隆抗体及母体免疫)

目前,针对婴幼儿的RSV疫苗尚未获批上市。另一方面,新生儿自身的免疫系统尚不成熟。因此,在现阶段,采用被动免疫是更为适宜的预防选择。目前,实现被动免疫以预防RSV的核心方式有二:一是通过直接输注长半衰期单克隆抗体;二是通过孕妇接种疫苗,使抗体经胎盘传递给胎儿,从而使婴儿在出生后获得保护。目前已有多个抗体药物获批上市或进入临床试验阶段(表3、表4),此外,另有一款疫苗获批用于母体免疫。

3.1 单克隆抗体

Palivizumab是一种人源化单克隆抗体,通过特异性结合RSV F蛋白的Site II 表位,从而抑制病毒感染。该药物于1998年首次获美国FDA批准上市,用于预防高风险婴儿的RSV-LRTD,迄今在临床应用已超过25年^[38]。其在婴幼儿体内的平均半衰期约为20天^[39],因此在RSV流行季节,通常需要每28~30天进行一次肌肉注射以维持有效的血药浓度。在过去的20多年中,大量的真实世界的的数据表明了Palivizumab的有效性。一项纳入了60个研究的数据分析显示(5个临床试验和55个观察性研究)^[40],Ⅲ期试验中,接受Palivizumab的早产儿、支气管肺发育不良患儿、先天性心脏病患儿因RSV-LRTD造成的住院率分别为1.8%、7.9%、5.3%,均显著低于安慰剂组(分别为8.1%、12.8%、9.7%);在真实世界中,接受Palivizumab的早产儿住院率为0.7%~4.0%,支气管肺发育不良患儿为0%~5.5%,先天性心脏病患儿为2.1%~12.2%,极早产儿(≤28周胎龄)、重症支气管肺发育不良患儿等亚组住院率相对更高,但总体仍显著低于未使用Palivizumab组。

综上所述,Palivizumab在预防高风险儿童发生严重RSV-LRTD及降低相关住院率方面表现出良

表3 已上市RSV抗体概览
Table 3 Summary of approved RSV mAbs

抗体	研发机构	分类	临床状态	应用人群
Palivizumab	阿斯利康 (AstraZeneca)	抗体	上市	高危婴幼儿
Nirsevimab	阿斯利康 (AstraZeneca)、 赛诺菲(Sanofi)	抗体	上市	新生儿及婴儿
Clesrovimab	默沙东(MSD)	抗体	上市	新生儿及婴儿

表4 临床研究阶段RSV抗体概览
Table 4 Summary of RSV mAbs in clinical trials

抗体	研发机构	分类	临床状态	临床试验人群
TNM001	泰诺麦博制药	抗体	临床Ⅲ期 NCT06710925	1岁及以下高危婴幼儿
RB0026	瑞阳生物	抗体	临床Ⅲ期 CTR20243661	1岁及以下
RSM01	盖茨医学研究所 (Bill & Melinda Gates Medical Research Institute)	抗体	临床Ⅰ期 NCT05118386	18~49岁
SIBP-A16	上海生物制品研究所	抗体	临床Ⅰ期 NCT07106918	18~45岁
GR2102	重庆智翔金泰	抗体	临床Ⅰ期 NCT06313697	18~45岁

好的有效性。然而,其适用人群,即符合用药标准的高风险儿童,在总体儿童人口中所占比例较低。研究指出,因RSV-LRTD而住院的患儿,多数为足月出生且既往健康的6月龄以下婴儿^[41]。因此,Palivizumab对于降低RSV感染的总体疾病负担作用有限。此外,该药物在RSV流行季需每月接种一次,且经济成本较高,这些因素共同限制了其在临床,特别是在低收入国家中的广泛推广与应用。

Nirsevimab是一种全人源单克隆抗体,它靶向RSV F蛋白上的Site Ø位点,并通过在其Fc区引入YTE突变来延长体内半衰期^[42]。临床药代动力学研究表明,其血清半衰期长达62.5~72.9天;单次注射50 mg后第151天,仍有87%的婴儿血清抗体浓度高于90%有效浓度(6.8 µg/mL),这证实了在RSV流行季开始时单剂给药,即可使婴儿在整个流行季维持有效的抗体保护水平^[43]。一项针对1 490名健康婴儿的临床试验显示,在单剂接种Nirsevimab后150天内,该药物对需医疗干预的RSV-LRTD的预防有效率为74.5%,并可降低62.1%的住院风险^[44]。Nirsevimab于2022年首次被欧盟委员会批准用于所有新生儿和婴儿的RSV预防,是全球第一个只需单次注射即可为婴幼儿提供整个季节的被动保护预防RSV的抗体药物。Nirsevimab已于2024年初在中国获得国家药品监督管理局批准,是我国首个获批用于婴儿预防RSV感染的药物。自上市以来,Nirsevimab已在多个国家和地区证实了其有效性。一项在意大利开展的回顾性研究对比了Nirsevimab应用前后两个连续的RSV流行季的数据。结果显示,使用Nirsevimab后,RSV相关住院率从75.3%降至24.7%,相当于在人群中使RSV相关住院风险降低了68%^[45]。在西班牙开展的一项多中心主动监

测研究,共纳入了15 676名符合条件的婴儿(2023年4月1日后出生、年龄<9个月),采用筛查法和测试阴性设计两种方法评估了Nirsevimab预防RSV-LRTD住院的效果。研究结果显示,Nirsevimab的接种覆盖范围达78.7%~98.6%,其对降低RSV-LRTD住院率的有效性分别为70.2%(测试阴性设计)和84.4%(筛查法)^[46]。

Clesrovimab是一种靶向RSV F蛋白保守位点SiteⅣ的人源单克隆抗体。与Nirsevimab类似,其Fc区亦引入了YTE突变以延长血清半衰期。研究数据显示,Clesrovimab的血清半衰期约为44.9天,支持其在RSV流行季内单次给药的临床应用潜力^[47]。在一项Ⅲ期临床试验中,Clesrovimab对健康婴儿(包括早产儿与足月儿)展现出显著的预防效果:在注射后150天内,不仅将需医疗干预的RSV-LRTD风险降低了60.4%,更将RSV相关住院风险降低了84.2%。严重不良事件发生率与安慰剂组相当,印证了其临床有效性和安全性^[48]。该药物于2025年6月首次被美国FDA批准用于新生儿及进入首个RSV流行季的婴儿。

3.2 母体免疫

已有研究表明经胎盘转移的母体RSV抗体水平与婴儿感染年龄及疾病严重程度呈负相关^[49]。因此,促进母体抗体经胎盘转移是预防婴儿感染RSV的重要策略之一。目前,唯一获批用于孕妇的RSV疫苗是辉瑞的Abrysvo,美国CDC建议在9月至次年1月之间受孕32周至36周的孕妇单剂接种该疫苗,以预防婴儿在第一个RSV流行季节的严重感染。临床试验证实,孕妇接种该疫苗后,体内中和抗体水平显著升高。这些抗体不仅能通过胎盘转移给胎儿,还可在新生儿体内持续存在达181天^[50]。在一项该疫

苗的Ⅲ期临床试验中,超过3 000名孕24~36周的孕妇接受了单剂接种。结果表明,该疫苗在预防婴儿出生后90天内发生严重RSV-LRTD的有效率为81.8%,而在预防出生后180天内发生严重RSV-LRTD的有效率为69.4%^[51]。这证实了该疫苗有效预防新生儿严重RSV-LRTD的潜力。

然而,葛兰素史克的RSV母体疫苗在Ⅲ期临床试验中出现的早产风险信号,引发了对该类疫苗安全性的广泛关注。在一项纳入5 328名18~49岁、孕24~34周孕妇的随机对照试验中,受试者按2:1的比例接种葛兰素史克的RSVPreF3-Mat疫苗或安慰剂。然而,因观察到疫苗组早产风险升高,研究提前终止,未完成预设入组目标。结果显示,该疫苗对6月龄内婴儿的任何程度和重度RSV相关下呼吸道疾病的有效率分别为65.5%和69.0%;但疫苗组婴儿的早产发生率(6.8%)显著高于安慰剂组(4.9%)。值得注意的是,这一早产风险失衡主要出现在中低收入国家的受试者中^[52]。该发现进一步促使监管部门与研究机构对辉瑞的Abrysvo母体免疫的安全性进行重点评估。

在随后一项于2024–2025年法国免疫接种活动期间开展的大型观察性研究中,研究人员利用覆盖全国近99%人口的医疗系统数据库,对29 032名接种Abrysvo疫苗的女性与24 891名未接种女性按相关变量进行了1:1倾向评分匹配。在匹配后的队列中,未发现接种组早产风险较未接种组显著升高;接种组发生早产951例(4.1%),未接种组986例(4.3%),校正后早产发生率比为0.97^[53]。

尽管最新的大规模真实世界研究显示辉瑞的Abrysvo接种后未造成早产风险提高,且疫苗的获益(保护婴儿免受RSV感染)被认为远大于其潜在风险,但为了最大限度地保证安全,美国CDC等权威机构仍建议,在特定孕周(孕32~36周)接种Abrysvo疫苗。这个建议既考虑了疫苗产生最佳抗体的时间,也包含了对早产风险的审慎预防。

新生儿体内的IgG浓度与妊娠时长呈正相关,妊娠不足33周出生的早产儿,其IgG水平显著低于足月儿^[54]。因此,RSV感染高风险的早产儿可能难以通过母体接种疫苗获得足够的保护性抗体。母体疫苗或长效单抗可为婴儿生命最初数月预防严重RSV感染提供保护。随着两种策略的普及,综合权衡其优势与挑战至关重要。最佳策略(长效单克隆抗体、

母体疫苗或联合使用)与实施方式(季节性/全年)需依据各地RSV流行季节特征与医疗基础而定。

4 中国本土RSV预防进展

近年来,RSV预防产品在中国的审批与应用取得重要进展。在成人疫苗领域,葛兰素史克的重组呼吸道合胞病毒疫苗Arexvy用于60岁及以上老年人预防RSV下呼吸道疾病的上市申请已于2026年2月获中国国家药品监督管理局受理,若获批将成为中国首个用于老年人的RSV疫苗。该疫苗在中国针对60岁及以上成人开展的Ⅲ期临床试验(NCT06551181)中取得了积极的免疫原性与安全性结果,显示其可为中国老年人提供与境外人群一致且稳健的保护^[55]。在婴儿预防领域,Nirsevimab已于2024年初在中国获批上市,成为我国首个获批用于婴儿预防RSV感染的药物。此外,国产抗体TNM001的上市申请已于2026年2月获国家药品监督管理局受理,并于同年3月被纳入优先审评审批程序,有望为国内婴儿预防手段提供新的选择^[56]。RSV预防策略在我国逐步落地后将有望显著减轻RSV相关疾病的公共卫生负担。

5 总结与展望

近年来,RSV预防策略取得了显著进展。总体而言,其预防手段根据不同人群的免疫特点采取了精准化的策略,具体路径如下:老年人通过接种重组亚单位疫苗或mRNA疫苗,重新激活既往感染所建立的免疫记忆;孕妇则接种无佐剂重组蛋白疫苗,使诱导产生的抗体通过胎盘主动传递给胎儿,为新生儿提供出生后早期的被动免疫保护;对于婴幼儿,通过直接注射长效单克隆抗体即可获得即时生效的被动免疫保护,这也是该群体目前唯一安全有效的预防方式。此外,减毒活疫苗作为未来针对大龄婴幼儿的主动免疫策略展现出良好前景,其作用机制在于模拟自然感染过程,以诱导机体产生持久且全面的主动免疫应答。上述预防措施的研发及上市标志着RSV的防控正式进入了基于精准结构生物学的“靶向预防”新时代。然而,在取得里程碑成就的同时,该领域仍面临诸多核心挑战。首先,疫苗保护持久性与免疫策略优化:现有疫苗的长期保护时长仍需确认,以明确加强免疫的必要性与最佳间隔;其次,全球公平可及性:目前所有获批产品价格高昂,

导致高收入与中低收入国家间的疫苗使用情况存在巨大差异,与后者更沉重的疾病负担形成尖锐矛盾;最后,婴幼儿最佳预防策略:在母体免疫、长效单克隆抗体或其联合应用等策略间作出最优选择,仍需更多真实世界数据与比较性研究支持。此外,深刻的历史教训,即ERD的风险,仍是所有RSV免疫研发中必须持续警惕与规避的根本问题。

参考文献

- [1] Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, 399: 2047–64.
- [2] Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*, 2023, 17: e13031.
- [3] Sun BW, Zhang PP, Wang ZH, et al. Prevention and potential treatment strategies for respiratory syncytial virus. *Molecules*, 2024, 29: 598.
- [4] Fuentes S, Tran KC, Luthra P, et al. Function of the respiratory syncytial virus small hydrophobic protein. *J Virol*, 2007, 81: 8361–6.
- [5] Bukreyev A, Whitehead SS, Murphy BR, et al. Recombinant respiratory syncytial virus from which the entire SH gene has been deleted grows efficiently in cell culture and exhibits site-specific attenuation in the respiratory tract of the mouse. *J Virol*, 1997, 71: 8973–82.
- [6] Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, et al. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol*, 2001, 2: 732–8.
- [7] Feldman SA, Hendry RM, Beeler JA. Identification of a linear heparin binding domain for human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein G. *J Virol*, 1999, 73: 6610–7.
- [8] Sun Z, Pan Y, Jiang S, et al. Respiratory syncytial virus entry inhibitors targeting the F protein. *Viruses*, 2013, 5: 211–25.
- [9] McLellan JS, Chen M, Joyce MG, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*, 2013, 342: 592–8.
- [10] Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 233–45.
- [11] Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969, 89: 422–34.
- [12] Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 23: 189–95.
- [13] Haynes LM, Jones LP, Barskey A, et al. Enhanced disease and pulmonary eosinophilia associated with formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccination are linked to G glycoprotein CX3C-CX3CR1 interaction and expression of substance P. *J Virol*, 2003, 77: 9831–44.
- [14] Kawahara E, Senpuku K, Kawaguchi Y, et al. Recombinant RSV G protein vaccine induces enhanced respiratory disease via IL-13 and mucin overproduction. *NPJ Vaccines*, 2024, 9: 187.
- [15] Chen F, Park HR, Ji HJ, et al. Gamma irradiation-inactivated respiratory syncytial virus vaccine provides protection but exacerbates pulmonary inflammation by switching from prefusion to postfusion F protein. *Microbiol Spectr*, 2023, 11: e0135823.
- [16] McLellan JS, Chen M, Leung S, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*, 2013, 340: 1113–7.
- [17] Joyce MG, Zhang B, Ou L, et al. Iterative structure-based improvement of a fusion-glycoprotein vaccine against RSV. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 811–20.
- [18] Che Y, Gribenko AV, Song X, et al. Rational design of a highly immunogenic prefusion-stabilized F glycoprotein antigen for a respiratory syncytial virus vaccine. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eade6422.
- [19] Huang Q, Lang Q, Li Y, et al. Highly scalable prefusion-stabilized RSV F vaccine with enhanced immunogenicity and robust protection. *Nat Commun*, 2025, 16: 7805.
- [20] Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2023, 388: 595–608.
- [21] Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis*, 2024, 78: 1732–44.
- [22] Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (ARESVi-006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2025, 13: 517–29.
- [23] Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy

- and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2023, 388: 1465–77.
- [24] Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2023, 389: 2233–44.
- [25] Snape MD, Moore J, Du J, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV vaccine and an Rsv/hMPV combination vaccine in children 5 to 23 months of age. *Preprints*, 2024. doi: 10.20944/preprints202412.0878.v1.
- [26] Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al. The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine*, 2007, 25: 7372–8.
- [27] Wright PF, Belshe RB, Kim HW, et al. Administration of a highly attenuated, live respiratory syncytial virus vaccine to adults and children. *Infect Immun*, 1982, 37: 397–400.
- [28] Karron RA, Wright PF, Crowe JE, Jr., et al. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. *J Infect Dis*, 1997, 176: 1428–36.
- [29] Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics. *J Virol*, 2012, 86: 10792–804.
- [30] Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature. *J Virol*, 2013, 87: 1985–96.
- [31] Bermingham A, Collins PL. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96: 11259–64.
- [32] Levy M, Chen JW, Kaiser JA, et al. Intranasal respiratory syncytial virus vaccine attenuated by codon-pair deoptimization of seven open reading frames is genetically stable and elicits mucosal and systemic immunity and protection against challenge virus replication in hamsters. *PLoS Pathog*, 2024, 20: e1012198.
- [33] Idoko OT, Vargas SL, Bueso A, et al. Live-attenuated intranasal RSV vaccine in infants and toddlers. *NEJM Evid*, 2025, 4: EVIDoA2500026.
- [34] Spearman P, Jin H, Knopp K, et al. Intranasal parainfluenza virus type 5 (PIV5)-vectored RSV vaccine is safe and immunogenic in healthy adults in a phase 1 clinical study. *Sci Adv*, 2023, 9: eadj7611.
- [35] Jordan E, Jenkins V, Silbernagl G, et al. A multivalent RSV vaccine based on the modified vaccinia Ankara vector shows moderate protection against disease caused by RSV in older adults in a phase 3 clinical study. *Vaccine*, 2024, 42: 126427.
- [36] Langley JM, Nolan TM, Rămet M, et al. A phase 1/2a study evaluating safety and immunogenicity of Ad26.RSV.preF in RSV-seronegative toddlers aged 12–24 months. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11: ofae453.
- [37] Shapiro C, Sánchez-Crespo N, Ciarlet M, et al. A randomized phase 1 clinical trial of a respiratory syncytial virus and human metapneumovirus combination protein-based virus-like particle vaccine in adults 60–75 years of age. *Open Forum Infect Dis*, 2025, 12: ofaf160.
- [38] Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Bont L, et al. Twenty-five years of palivizumab: a global historic review of its impact on the burden of respiratory syncytial virus disease in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2025, 23: 359–78.
- [39] Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17: 110–5.
- [40] Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, et al. Effectiveness and safety of Palivizumab for the prevention of serious lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: A systematic review. *Am J Perinatol*, 2024, 41: e1107–e15.
- [41] Halasa N, Zambrano LD, Amarín JZ, et al. Infants admitted to US intensive care units for RSV infection during the 2022 seasonal peak. *JAMA Netw Open*, 2023, 6: e2328950.
- [42] Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem*, 2006, 281: 23514–24.
- [43] Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37: 886–92.
- [44] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term

- infants. *N Engl J Med*, 2022, 386: 837–46.
- [45] Cocchi E, Bloise S, Lorefice A, et al. Nirsevimab prophylaxis and respiratory syncytial virus hospitalizations among infants. *JAMA Netw Open*, 2025, 8: e2544679.
- [46] López-Lacort M, Muñoz-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: 2400046.
- [47] Madhi SA, Simões EAF, Acevedo A, et al. A phase 1b/2a trial of a half-life extended respiratory syncytial virus neutralizing antibody, Clesrovimab, in healthy preterm and full-term infants. *J Infect Dis*, 2025, 231: e478–87.
- [48] Zar HJ, Simões EAF, Madhi SA, et al. Clesrovimab for prevention of RSV disease in healthy infants. *N Engl J Med*, 2025, 393: 1292–303.
- [49] Glezen WP, Paredes A, Allison JE, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatrics*, 1981, 98: 708–15.
- [50] Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: A phase 2 randomized trial. *J Infect Dis*, 2023, 228: 299–310.
- [51] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*, 2023, 388: 1451–64.
- [52] Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al. RSV prefusion F protein-based maternal vaccine-preterm birth and other outcomes. *N Engl J Med*, 2024, 390: 1009–21.
- [53] Gabet A, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Maternal and neonatal outcomes after respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccination during pregnancy: analysis from the 2024-2025 immunization campaign in France. *Obstet Gynecol*, 2026, 147: 118–26.
- [54] Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 985646.
- [55] GSK. 葛兰素史克公布其重组呼吸道合胞病毒(RSV)疫苗在中国60岁及以上成人中进行的三期试验积极结果[EB/OL]. <https://www.gsk-china.com/zh-cn/media/press-releases/rsv-china-phase-iii-positive-data/#header-search>, 2026.
- [56] Trinomab Biotech Co. L. 再获优先审评! 预防婴儿RSV感染新药-芮特韦拜单抗加速上市进程[EB/OL]. <https://www.trinomab.com/info/538.html>, 2026