

# 呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗的研究进展

肖俊杰 综述;侯风萍,李雄雄 审校

兰州生物制品研究所有限责任公司第二研究室 甘肃省疫苗工程技术研究中心,甘肃 兰州 730046

**摘要:**呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是引起急性呼吸道感染的主要病原体之一,给婴幼儿和老年人带来了沉重的疾病负担。自福尔马林灭活呼吸道合胞病毒疫苗(FI-RSV)失败以来,RSV 疫苗研究进展缓慢。但近年随着对 RSV F 蛋白(fusion protein, F)结构研究的不断深入,RSV 的候选疫苗取得了快速进展,RSV 的候选疫苗种类也逐渐增多,包括 RSV mRNA 疫苗、重组载体疫苗、亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗、减毒活疫苗和嵌合疫苗等。其中,RSV mRNA 疫苗具有成本低、免疫原性强、生产工艺简单、研发周期短、安全性高和易于标准化生产等特点,适合应对新发传染性疾病的防控。现就 RSV 疫苗的研究现状、RSV mRNA 疫苗发展历程及临床研究进展作一概述。

**关键词:**呼吸道合胞病毒;mRNA 疫苗;F 蛋白;临床研究

**中图分类号:** R593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-5673(2023)03-0057-07

**DOI:** 10.13309/j.cnki.pmi.2023.03.009

## Progress in development of human respiratory syncytial virus mRNA vaccines

XIAO Jun-jie, HOU Feng-ping, LI Xiong-xiong

The Second Research Department, Lanzhou Institute of Biological Products Co., Ltd.,

Center for Gansu Provincial Vaccine Engineering Research, Lanzhou 730046, Gansu Province, China

Corresponding author: LI Xiong-xiong, E-mail: lixx985@163.com

**Abstract:** Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the main pathogens causing acute respiratory tract infections in infants and the elderly, and the virus also induces serious disease and brings heavy burden to this group of people. It had witnessed the slow pace of RSV vaccine development, since the failure of the formalin inactivated respiratory syncytial virus (FI-RSV) vaccine. With more and more understanding to the structure of RSV fusion protein, RSV vaccine candidates are making rapid progress, resulting in that a growing number of RSV vaccine candidates in different formats are being developed, including mRNA vaccine, recombinant vector vaccine, subunit vaccine, virus-like particles vaccine, live attenuated vaccine, and chimeric vaccine. Because of the characteristics of low cost, strong immunogenicity, simple production process, short research and development cycle, high safety, and easy standardized production, mRNA vaccine is suitable for the prevention and control of emerging infectious diseases. In this review, we expound the research status of RSV vaccine, the development of RSV mRNA vaccine and the progress of clinical research.

**Keywords:** Respiratory syncytial virus; mRNA vaccine; F protein; Clinical research

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是全球范围内引起婴幼儿下呼吸道感染的常见病原体之一。2019年,全球5岁以下儿童中因感染RSV引起的住院病例超过360万,死亡病例超过10万,1~6月龄婴儿中有36%的死亡与RSV感染相关<sup>[1-4]</sup>。RSV同样也给免疫缺陷人群和老年人群

带来了极大的疾病负担<sup>[5]</sup>。由于长期以来缺乏对RSV病毒结构和免疫机制的了解,截至目前还没有RSV疫苗上市。2013年,研究人员设计并表达出稳定的RSV融合前F蛋白(prefusion fusion protein, PreF),动物试验结果显示,PreF诱导的中和抗体滴度比融合后F蛋白高出约80倍<sup>[6]</sup>。这一发现极大地鼓舞了RSV疫苗的开发,目前大多数RSV候选疫苗以PreF作为抗原靶标。2019年,全球范围内暴发了严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe a-

**作者简介:**肖俊杰(1997-),男,硕士研究生,主要从事病毒性疫苗研发工作。

**通信作者:**李雄雄,副研究员, E-mail: lixx985@163.com

cute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染,为了快速应对该病毒的扩散,mRNA 疫苗首次被用于人体,从预防结果来看,mRNA 疫苗具有良好的有效性和安全性<sup>[7]</sup>,展现出巨大的应用前景。与传统疫苗相比,mRNA 疫苗能快速应对突发传染病,且可以全面激发体液免疫和细胞免疫。得益于 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的成功,RSV mRNA 疫苗的开发也得到快速进展,美国 Moderna 公司研发的 mRNA 疫苗(mRNA-1345)已经完成并公布了 RSV mRNA 疫苗的 I 期临床结果,因其表现出良好的安全性和免疫原性,在 2021 年 11 月同时启动了 II/III 期临床试验<sup>[8]</sup>。现将围绕 mRNA 技术优势和 RSV mRNA 疫苗最新临床研究进展等方面作一概述。

## 1 RSV 疫苗临床研究现状

### 1.1 RSV 疫苗临床回顾

20 世纪 60 年代福尔马林灭活呼吸道合胞病毒疫苗(formalin inactivated

RSV,FI-RSV)在 RSV 血清抗体阴性的儿童中诱发了呼吸道疾病增强作用(enhanced respiratory disease,ERD),并且最终造成了 2 名儿童死亡<sup>[9]</sup>。随后的研究发现,经福尔马林处理后的 RSV F 蛋白几乎都变成了融合后构象,从而诱导机体产生了大量不具有中和活性的抗体和 Th2 偏向的免疫反应,使得接种过疫苗的儿童在再次接触病原体时产生疾病增强的现象<sup>[10]</sup>。自 FI-RSV 疫苗事件发生以来,RSV 的预防性疫苗研发进展缓慢。对于 RSV 疫苗的研发充满了机遇和挑战。目前全球还没有针对 RSV 的预防性疫苗被批准上市。

### 1.2 RSV 疫苗临床研究现状

截至 2022 年 8 月,根据 PATH 网站对 RSV 疫苗的统计数据,共有 20 款预防性候选疫苗处于临床研究阶段。目前正在研究的预防性疫苗包含减毒活疫苗、重组载体疫苗、重组亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗和 mRNA 疫苗,具体信息见表 1<sup>[11]</sup>。

表 1 全球 RSV 疫苗的临床研发进展

Tab.1 The global progress in clinical development of RSV vaccines

技术平台	名称	临床研究阶段	目标成分	接种年龄	研制单位	接种数/人	状态	备注
减毒活疫苗	RSVΔG	I 期	敲除 G 蛋白的 RSV 全病毒	18~50 岁	Intravacc	48	完成	该疫苗已完全减毒,安全性和耐受性均良好
	CodaVax-RSV	I 期	密码子优化的 RSV	18~49 岁; 50~75 岁	Codagenix	36	完成	-
	MV-012-968	II 期	RSV 全病毒蛋白	6~24 月龄; 2~5 岁	Meissa Vaccines	36	进行中	-
	VAD00001	II 期	RSV 全病毒蛋白	18~45 岁	Sanofi	60	进行中	-
重组载体疫苗	rBCG-N-hRSV	I 期	RSV 核蛋白(N)	18~50 岁	Pontificia Universidad Catolica de Chile	24	完成	该疫苗安全性、耐受性均良好,没有与疫苗相关的严重不良事件发生
	SeVRSV	I 期	RSV 融合蛋白(F)	18~45 岁	NIAID	21	完成	该疫苗耐受性良好,未出现严重反应
	MVA-BN RSV	II 期	F 蛋白、G 蛋白(A,B 亚型)、M2 和 N 蛋白	≥55 岁	Bavarian Nordic	420	完成	该疫苗可诱导广泛的免疫反应,持续至少 6 个月,且未发生严重不良事件
	Ad26.RSV.preF	II 期	PreF	12~24 月龄	Janssen Vaccines & Prevention	38	进行中	-
重组亚单位疫苗	VN-0200	III 期	PreF	≥60 岁	B.V	23 000	完成	-
		I 期	VAGA-9001a	20~50 岁; 65~80 岁	Daiichi Sankyo	48	进行中	-

续表 1

技术平台	名称	临床研究阶段	目标成分	接种年龄	研制单位	接种数/人	状态	备注
	DPX-RSV(A)	I期	RSV 小疏水蛋白(SH)	50~64岁	Dalhousie University	40	完成	-
	RSV F DS-Cav1	I期	PreF	18~50岁	NIAID	95	完成	该疫苗安全性和耐受性均良好;可诱导高水平的中和抗体
	BARS13 (rRSV-Gprotein)	II期	RSV 黏附蛋白(G)	60~80岁	艾棣维欣(苏州)生物制药有限公司	120	进行中	-
	GSK3888550A (RSV PreF3)	III期	PreF	18~49岁 非怀孕女性	GSK	1 541	暂停	
	GSK3844766A (RSV PreF3 OA)	III期	PreF	≥60岁	GSK	25 000	进行中	该疫苗能诱导强烈的体液免疫和细胞免疫反应,保护力达82.6%
	RSV preF	III期	PreF	≥60岁	Pfizer	30 000	进行中	该疫苗具有良好的安全性和免疫原性,保护力达66.7%
	RSV preF	III期	PreF	18~49岁	Pfizer	10 000	进行中	-
病毒样颗粒疫苗	IVX-121	I期	PreF	18~45岁; 60~75岁	Icosavax		进行中	-
	V-306 SVLP	I期	脂肽构件/通用辅助性T细胞表位/palivizumab表位模拟物	18~45岁	Virometix	60	进行中	-
mRNA疫苗	mRNA-1777	I期	编码PreF的mRNA	18~49岁; 60~79岁	Moderna 和 Merk	179	完成	该疫苗诱导机体产生针对RSV强烈的体液免疫反应及CD4 <sup>+</sup> T细胞反应,并且无严重的不良事件发生
	mRNA-1345	I期	编码PreF的mRNA	1~59月龄; 18~79岁	Moderna	620	进行中	在疫苗接种后第1个月,中和抗体水平相较于保护阈值成倍增加,对RSV-A株至少增加20.5倍,对RSV-B株至少增加11.7倍
		II/III期	编码PreF的mRNA	≥60岁		34 000	进行中	临床试验标识(NCT05127434)
		III期	编码PreF的mRNA	≥50岁		1 350	进行中	临床试验标识(NCT05330975);评估mRNA-1345单独使用或与季节性流感疫苗联合使用时的安全性、耐受性和免疫原性
	mRNA-1172	I期	编码PreF的mRNA	-	Moderna	-	-	-
	mRNA-1365	-	编码PreF的mRNA	-	Moderna	-	-	-

注:“-”表示信息未公布。

## 2 mRNA 疫苗概况

作为遗传物质与蛋白质的中间转运体, mRNA 在编码蛋白质的脱氧核糖核酸(DNA)翻译成蛋白质的过程中起着关键作用。mRNA 疫苗的原理是利用宿主细胞的蛋白质合成机制,将 mRNA 在胞内翻译成相应的抗原,从而模拟病毒感染过程,诱发有效的体液免疫和细胞免疫反应。

**2.1 mRNA 疫苗技术介绍** 20世纪90年代, MARTINSON 等<sup>[12]</sup>证明了体外合成的编码流感病毒核蛋白的 mRNA 疫苗可以诱发小鼠体内细胞毒性 T 淋巴细胞的活化。随后, HOERR 等<sup>[13]</sup>研究发现,体内注射 mRNA 可诱导细胞毒性 T 细胞的活化和 B 细胞的体液反应,从而产生特异性抗体。虽然这些研究成果为开发 mRNA 疫苗提供了参考,但是由于 mRNA 自身存在不稳定和易降解等问题, mRNA 疫苗在最初并未得到有效开发。随着研究的深入,发现通过对 mRNA 本身结构的修饰可以提高其自身的半衰期和翻译效率,常用的修饰手段包括 5'端帽修饰、3'端 poly(A)尾结构修饰、优化抗原基因密码子以及增加 5'和 3'端非翻译区(untranslated regions, UTRs)中鸟嘌呤和胞嘧啶的含量等<sup>[14-15]</sup>。由于人体内存在大量的 RNA 酶会迅速降解注射到体内的 mRNA 疫苗,因此,选择合适的递送系统十分重要。脂质纳米颗粒(lipid-based nanoparticles, LNP)可以保护 mRNA 免受胞外 RNA 酶的降解,并促进 mRNA 被靶细胞有效摄取和细胞内释放,从而提高其稳定性和免疫应答<sup>[16]</sup>。不仅如此, LNP 还具有易于制备、模块化、生物相容性和 mRNA 有效载荷容量大的优点,目前上市的 mRNA 疫苗所用的递送系统均为 LNP<sup>[17]</sup>。

**2.2 mRNA 疫苗技术分类** 目前, mRNA 疫苗可分为非复制型 mRNA(non-replicating mRNA, NRM)和自扩增型 mRNA(self-amplifying mRNA, SAM)。NRM 是一种能在体外转录编码抗原的完整 mRNA,具有结构简单、RNA 序列短、不需要额外编码蛋白、不产生无关的免疫反应等优点<sup>[18]</sup>。SAM 不仅含有 NRM 的基本结构,还含有与复制型病毒相似的核酸序列,因此它能在细胞中复制,可以用较小的剂量表达更多的抗原<sup>[19-20]</sup>。但 SAM 存在固有的免疫原性强、有效载荷包装能力有限、生产过程困难等缺点<sup>[21]</sup>。相比之下, NRM 具有较低的免疫原性、较高的安全性、相对方便的设计和合成、容易生产、低成本和可重复的药物递送等优点<sup>[21-23]</sup>。目前上市的

mRNA 疫苗均为 NRM。

## 3 RSV mRNA 疫苗研究

**3.1 RSV mRNA 疫苗临床前研究** 2001年, FLEETON 等<sup>[24]</sup>用编码 RSV F 蛋白的重组寨姆利基森林病毒 RNA 免疫小鼠,发现其可以诱导机体产生 F 蛋白特异性抗体和 Th1 型免疫反应,这项研究开启了 RSV mRNA 疫苗的研究。但由于 mRNA 疫苗难以贮存以及在体内不稳定,同时大规模生产存在困难, RSV mRNA 疫苗的开发并不被看好。2012年, GEALL 等<sup>[25]</sup>开发了一种自扩增型 mRNA 疫苗,并使用 LNP 作为载体递送编码 F 蛋白的 mRNA 片段。使用此方法不仅能有效诱导机体对目标抗原产生广泛而有效的免疫保护,而且没有病毒载体疫苗的缺陷。2014年,另一种非病毒递送系统被用于疫苗研究,该系统基于阳离子纳米乳液(cationic nano-emulsion, CNE),它可以结合 mRNA 并有强大的递送能力,从而大幅提高疫苗效力<sup>[26]</sup>。虽然应用该递送系统的 RSV mRNA 疫苗在儿童和成人中有良好的安全性和耐受性,但是研究人员发现用基于 SAM 的 RSV mRNA 疫苗免疫的小鼠会在注射部位诱导产生大量的 I 型干扰素,这将限制原始 SAM 编码的抗原表达<sup>[26-27]</sup>。2020年, ESPESETH 等<sup>[28]</sup>在啮齿动物模型中评估了编码各种形式 RSV F 蛋白,包括分泌型、膜相关型、融合前稳定型和非稳定型结构经 LNP 包裹的化学修饰 mRNA 疫苗(mRNA/LNP 疫苗)的免疫原性、安全性和对 RSV 的保护作用。这些候选疫苗可表达稳定的融合前或天然形式的 RSV F 蛋白,在小鼠和棉鼠中均诱导产生了强大的中和抗体应答,与用相当剂量 DS-Cav1 诱导的抗体水平相似。与福尔马林灭活 RSV 疫苗免疫的大鼠相比,使用 mRNA/LNP 疫苗的棉鼠对 RSV-A 和 RSV-B 攻击具有完全的保护作用,并且没有发生与疫苗相关的呼吸道疾病增强作用。此外,与 DS-Cav1 蛋白相比, mRNA 疫苗还诱导了强烈的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应,提示 mRNA 疫苗在激活细胞免疫应答方面具有潜在优势。这些数据均为 RSV mRNA 疫苗开发提供了充分的临床前数据。

**3.2 RSV mRNA 疫苗临床研究** 通过在 ClinicalTrials.gov 网站和 Pubmed 网站上查询关于 RSV mRNA 疫苗的相关信息,发现目前处于临床研究阶段有美国 Moderna 公司相关的 mRNA-1777(V171)、mRNA-1345、mRNA-1172 和 mRNA-1365 共 4 款候选疫苗<sup>[29]</sup>。



**3.2.1 mRNA-1777 (V171)** mRNA-1777 (V171) 疫苗包含 2 种主要成分,分别是经化学修饰的编码全长(膜相关)RSV PreF(在 DS-Cav1 蛋白的基础上通过序列优化得到更加稳定的 PreF)的 mRNA<sup>[30]</sup> 和 LNP。2016—2019 年,mRNA-1777 (V171) 疫苗在澳大利亚开展 I 期临床试验,共招募 72 名 18~49 岁健康成年人和 107 名 60~79 岁老年人参与疫苗接种,主要目标在于评估该疫苗在目标人群中的安全性和免疫原性,次要目标在于评价该候选疫苗诱导的体液免疫和细胞免疫。这是一个随机、部分双盲、安慰剂对照、剂量递增的临床试验,试验采用单次肌肉注射,其中 72 名成年人被随机分配接种 25、100、200  $\mu\text{g}$  mRNA-1777 或安慰剂,107 名老年人被随机分配接种 25、100、200 或 300  $\mu\text{g}$  mRNA-1777,用于评估剂量、耐受性和免疫原性之间的关系。结果显示,老年人组和成年人组血清中针对 RSV A、B 亚型的中和抗体滴度在 180 d 依然高于基础保护水平和对照组,并且没有发生严重不良事件,mRNA-1777 (V171) 疫苗在受试者中具有良好的耐受性,激发了高水平的体液免疫和细胞免疫应答<sup>[31]</sup>。

**3.2.2 mRNA-1345** mRNA-1345 疫苗通过序列设计和密码子优化,在 mRNA-1777 (V171) 疫苗的基础上进一步增强了其免疫原性,并将 RSV PreF 作为目标抗原,其递送系统使用了与目前已上市的美商 Moderna 公司 SARS-CoV-2 疫苗 (mRNA-1273) 相同的 LNP<sup>[21,30]</sup>。① 2020 年 9 月,mRNA-1345 疫苗的 I 期临床试验 (NCT04528719) 在美国开展,计划招募 651 人,实际完成注射 620 人。这是一项随机、安慰剂对照、剂量递增研究,目的在于评估该候选疫苗在 18~49 岁健康成年人、18~40 岁育龄妇女、65~79 岁健康老年人和 1~59 月龄 RSV 血清阳性儿童中的安全性、反应原性和免疫原性。美国 Moderna 公司发布 mRNA-1345 疫苗在 18~49 岁人群和 65~79 岁老年人群中 I 期临床研究的中期数据。与 mRNA-1777 相似,mRNA-1345 在 2 个年龄组中均有良好的安全性。最常见的局部和全身不良反应是注射部位疼痛、头痛、疲劳或肌痛,大多数不良反应发生在疫苗接种后 1~3 d 内,并在 1~4 d 内消退。在老年人群中,单次接种 mRNA-1345 疫苗后 (50、100、200  $\mu\text{g}$ ) 针对 RSV-A 和 RSV-B 的中和抗体滴度分别提高了 14 倍和 10 倍。重要的是,在 50、100 或 200  $\mu\text{g}$  的单次 mRNA-1345 疫苗接种后,该疫苗在老年人中具有良好的耐受性<sup>[30]</sup>。该实验还证明在免疫后 14 d 至 12 个月,与安慰剂相比,单剂免疫在预防 RSV 相关

下呼吸道疾病方面发挥了积极的作用,并且在接种后 1 个月,由 mRNA-1345 免疫产生的中和抗体滴度大约是 mRNA-1777 的 8 倍<sup>[32]</sup>。② 基于 I 期临床数据,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 授予了美国 Moderna 公司针对 60 岁以上老年人 RSV mRNA-1345 疫苗的指定快速通道<sup>[8]</sup>。mRNA-1345 疫苗针对 60 岁及以上老年人的 II、III 期临床试验 (NCT05127434) 在 2021 年 11 月正式开始,并计划在 2024 年 11 月完成,预计招募 34 000 名受试者,这是一项随机、安慰剂对照的临床试验,其目的是评估该疫苗在  $\geq 60$  岁老年人群中的安全性和有效性。③ 2022 年 4 月,美国 Moderna 公司在  $\geq 50$  岁人群中开展了一项同时接种 mRNA-1345 与季节性流感疫苗 (Afluria<sup>®</sup> Quadrivalent) 的 III 期临床试验 (NCT05330975)。该实验共招募 1 350 名志愿者,用于评估同时接种流感疫苗对 RSV 免疫应答的影响,并评估联合使用 RSV 疫苗对流感病毒免疫应答的影响,该临床试验计划于 2023 年 1 月完成<sup>[33]</sup>。

**3.2.3 mRNA-1172 和 mRNA-1365 疫苗** mRNA-1172 使用 LNP (美国 Merck 公司) 作为载体,并使用编码 RSV PreF 的 mRNA 作为主要目标成分。相较于 mRNA-1777, mRNA-1172 在非人灵长类动物中显示出更强的免疫原性,相同剂量中和抗体水平提升近 1 个数量级。该候选疫苗于 2019 年开始 I 期临床研究,但由于美国 Moderna 公司与美国 Merck 公司针对该 RSV 疫苗研发策略的不同,试验并未继续开展<sup>[8,34]</sup>。2021 年美国 Moderna 公司宣布,编码 RSV PreF 和人类偏肺病毒 F 蛋白的 mRNA-1365 疫苗有望在不久的将来进入临床开发<sup>[35]</sup>。关于 mRNA-1172 和 mRNA-1365 这 2 种疫苗的信息还相对少,目前进展相对较快且有较大希望的是疫苗 mRNA-1345。

总之,这些研究表明,候选疫苗 mRNA-1777 和 mRNA-1345 诱导了针对 RSV 强烈的体液免疫和细胞免疫应答,且没有严重的不良反应。因此,根据现有的研究结果显示,mRNA 疫苗在 RSV 感染、预防和治疗方面具有良好的前景。美国 Moderna 公司还计划将 mRNA-1345 与人类偏肺病毒/3 型副流感病毒 mRNA-1653 进行整合,以制成在儿童中用单一配方接种抗 3 种不同病原体的疫苗。美国 Moderna 公司还计划提供针对 SARS-CoV-2、流感和 RSV 的三联疫苗加强剂,从而可以通过一次接种预防多种病原体<sup>[29]</sup>。

## 4 展 望

RSV 的流行给婴幼儿、老年人和高危人群带来了极大的健康威胁,目前还没有治疗 RSV 的特效药上市,针对 RSV 最有效的办法是大规模接种预防性疫苗。随着对 RSV 免疫机制的深入了解和结构疫苗学在抗原设计中的应用,RSV 疫苗的研究近年来取得了快速发展。近两年,美国 Moderna 公司的 mRNA-1345 和 mRNA-1777 这 2 款 RSV mRNA 疫苗取得迅速发展,并展现出了良好的安全性和有效性,显示出其作为 RSV 候选疫苗的巨大潜力。联合疫苗的使用可以极大地减少疫苗接种次数并增加接种意愿。研制同时预防多种病毒的联合疫苗是 mRNA 疫苗的重要发展方向。然而,mRNA 疫苗的研发依然存在一些问题,如 mRNA 疫苗在体外的稳定性、递送系统的优化、蛋白翻译效率、生产过程中核酸杂质的去除等问题,这些都需要进行进一步优化。由于 mRNA 作为人用疫苗的时间还较短,监管部门还有待完善关于 mRNA 疫苗生产相关的法律法规,进行更有效地监管和规范生产流程。

## 参考文献

- [1] AMARASINGHE G K, Bào Y, BASLER C F, et al. Taxonomy of the order mononegavirales; update 2017[J]. Arch Virol, 2017, 162(8): 2493-2504.
- [2] MAZUR N I, HIGGINS D, NUNES M C, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape; lessons from the graveyard and promising candidates[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): e295-e311.
- [3] GBD 2016 LOWER RESPIRATORY INFECTIONS COLLABORATORS. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990—2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(11): 1191-1210.
- [4] LI Y, WANG X, BLAU D M, 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[J]. Lancet, 2022, 399(10340): 2047-2064.
- [5] ACKERSON B, TSENG H F, SY L S, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(2): 197-203.
- [6] MCLELLAN J S, CHEN M, LEUNG S, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody[J]. Science, 2013, 340(6136): 1113-1117.
- [7] VERGNES J N. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine[J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1576-1577.
- [8] MODERNATX INC. Moderna receives FDA fast track designation for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine (mRNA-1345) [EB/OL]. (2021-08-03) [2023-01-06]. <http://us.acrofan.com/detail.php?number=510101>.
- [9] FULGINITI V A, ELLER J J, SIEBER O F, et al. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine[J]. Am J Epidemiol, 1969, 89(4): 435-448.
- [10] KNUDSON C J, HARTWIG S M, MEYERHOLZ D K, et al. RSV vaccine-enhanced disease is orchestrated by the combined actions of distinct CD4 T cell subsets[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(3): e1004757.
- [11] Pfizer announces positive top-line data from phase 3 trial of older adults for its bivalent respiratory syncytial virus (RSV) vaccine candidate [EB/OL]. (2022-08-25) [2023-01-06]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-data-phase-3-trial-older>.
- [12] MARTINON F, KRISHNAN S, LENZEN G, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA[J]. Eur J Immunol, 1993, 23(7): 1719-1722.
- [13] HOERR I, OBST R, RAMMENSEE H G, et al. *In vivo* application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(1): 1-7.
- [14] ASRANI K H, FARELLI J D, STAHLEY M R, et al. Optimization of mRNA untranslated regions for improved expression of therapeutic mRNA[J]. RNA Biol, 2018, 15(6): 756-762.
- [15] SAMPLE P J, WANG B, REID D W, et al. Human 5' UTR design and variant effect prediction from a massively parallel translation assay[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(7): 803-809.
- [16] RAMACHANDRAN S, SATAPATHY S R, DUTTA T. Delivery strategies for mRNA vaccines[J]. Pharmaceut Med, 36(1): 11-20.
- [17] LIU T, TIAN Y, ZHENG A, et al. Design strategies for and stability of mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines[J]. Polymers (Basel), 2022, 14(19): 4195.
- [18] YE Q, SHAO W X, SHANG S Q, et al. Epidemiological characteristics and immune status of children with respiratory syncytial virus[J]. J Med Virol, 2015, 87(2): 323-329.
- [19] SHEERAN P, JAFRI H, CARUBELLI C, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 1999, 18(2): 115-122.
- [20] BERTRAND P, LAY M K, PIEDIMONTE G, et al. Elevated IL-3 and IL-12p40 levels in the lower airway of infants with RSV-induced bronchiolitis correlate with recurrent wheezing[J]. Cytokine, 2015, 76(2): 417-423.
- [21] CHAUDHARY N, WEISSMAN D, WHITEHEAD K A. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(11): 817-838.

- [22] FAUCI AS, MERAD M, SWAMINATHAN S, et al. From mRNA sensing to vaccines[J]. *Immunity*, 2021, 54(12):2676-2680.
- [23] CAPONE S, RAGGIOLI A, GENTILE M, et al. Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8):2412-2423.
- [24] FLEETON M N, CHEN M, BERGLUND P, et al. Self-replicative RNA vaccines elicit protection against influenza A virus, respiratory syncytial virus, and a tickborne encephalitis virus[J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(9):1395-1398.
- [25] GEALL A J, VERMA A, OTTEN G R, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(36):14604-14609.
- [26] BRITO L A, CHAN M, SHAW C A, et al. A cationic nanoemulsion for the delivery of next-generation RNA vaccines[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(12):2118-2129.
- [27] PEPINI T, PULICHINO A M, CARSILO T, et al. Induction of an IFN-mediated antiviral response by a self-amplifying RNA vaccine: Implications for vaccine design [J]. *J Immunol*, 2017, 198(10):4012-4024.
- [28] ESPESETH A S, CEJAS P J, CITRON M P, et al. Modified mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus F protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection[J]. *NPJ Vaccines*, 2020, 5(1):16.
- [29] QIU X, XU S, LU Y, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 68:37-53.
- [30] JOYCE M G, ZHANG B, OU L, et al. Iterative structure-based improvement of a fusion-glycoprotein vaccine against RSV [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(9):811-820.
- [31] ALIPRANTIS A O, SHAW C A, GRIFFIN P, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(5):1248-1261.
- [32] MODERNATX INC. A study to evaluate the safety and efficacy of mRNA-1345 vaccine targeting respiratory syncytial virus (RSV) in adults  $\geq 60$  years of age [EB/OL]. (2021-11-19) [2023-01-06]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05127434?cond=NCT05127434&draw=2&rank=1>.
- [33] MODERNATX INC. A study of mRNA-1345 vaccine targeting respiratory syncytial virus (RSV) in adults  $\geq 50$  years of age (RSV-Victory) [EB/OL]. (2022-04-15) [2023-01-06]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05330975?cond=A+Study+of+mRNA-1345+Vaccine+Targeting+Respiratory+Syncytial+Virus+%28RSV%29+in+Adults%E2%89%A550+Years+of+Age&draw=2&rank=1>.
- [34] MODERNATX INC. Moderna announces updates on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine program [EB/OL]. (2020-08-08) [2023-01-06]. <https://news.modernatx.com/news/news-details/2020/Moderna-Announces-Updates-on-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Program/default.aspx>.
- [35] MODERNATX INC. Moderna's respiratory vaccines: pediatric RSV + hMPV vaccine (mRNA-1365) [EB/OL]. (2021-11-04) [2023-01-06]. <https://www.modernatx.com/research/product-pipeline>.

收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-03-29  
编辑:王春晖

致读者·作者

## 欢迎登录《微生物学免疫学进展》网站

欢迎登陆《微生物学免疫学进展》杂志官方网站(<http://wsmy.cbpt.cnki.net>)。本网站内容涵盖期刊简介、在线办公投稿、在线期刊、论坛、广告合作等相关的信息,欢迎登录。

微生物学免疫学进展编辑部