

## 综述

# 婴幼儿时期呼吸道合胞病毒(RSV)感染与呼吸系统疾病的研究进展

杜茜子<sup>1</sup>, 宋爽<sup>2</sup>, 秦晓群<sup>1</sup>, 向阳<sup>1</sup>, 瞿湘萍<sup>1</sup>, 刘惠君<sup>1</sup>, 刘持<sup>1,\*</sup>

中南大学<sup>1</sup>基础医学院生理学系; <sup>2</sup>湘雅公共卫生学院社会医学与卫生事业管理学系, 长沙 410078

**摘要:** 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)诱导的下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI)是导致婴幼儿住院治疗的重要原因。由于婴幼儿期气道和免疫系统尚未发育成熟, 相较成年人, 婴幼儿在RSV感染后更容易发生严重的呼吸系统疾病。机体免疫抵抗和免疫耐受的平衡是有效清除病毒和控制病情的关键。本文阐述了婴幼儿期RSV感染与呼吸系统疾病的关系、婴幼儿RSV高致病性的影响因素、以及抗RSV治疗的研究进展, 并展开探讨了调控免疫抵抗和免疫耐受的具体分子事件, 以期为临床上RSV感染相关呼吸系统疾病的防治提供新的思路。

**关键词:** 呼吸道合胞病毒; 固有免疫; 免疫逃避; 免疫失衡

**中图分类号:** R332

## Research progress of respiratory syncytial virus (RSV) infection and respiratory diseases in infancy

DU Xi-Zi<sup>1</sup>, SONG Shuang<sup>2</sup>, QIN Xiao-Qun<sup>1</sup>, XIANG Yang<sup>1</sup>, QU Xiang-Ping<sup>1</sup>, LIU Hui-Jun<sup>1</sup>, LIU Chi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, School of Basic Medical Science; <sup>2</sup>Department of Social Medicine and Health Management, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China

**Abstract:** Lower respiratory tract infection (LRTI) induced by respiratory syncytial virus (RSV) is an important cause of hospitalization for infants. Compared with adults, infants are more likely to cause serious respiratory diseases after RSV infection due to the specific immature airway structure and immune system. The balance of immune resistance and immune tolerance of the host is critical to effective virus clearance and disease control. This paper reviews the relationship between RSV infection and respiratory diseases in infancy, the influence factors of the high pathogenicity of RSV infection in early life, as well as the research progress of anti-RSV therapy, and expands the specific molecular events regulating immune resistance and immune tolerance. We expect to present new ideas for the prevention and treatment of RSV-related respiratory diseases in clinical practice.

**Key words:** respiratory syncytial virus; innate immunity; immune resistance; immune tolerance

### 1 RSV感染与婴幼儿呼吸系统疾病

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是一种单链RNA病毒, 有包膜, 属于副粘病毒科, 根据抗原性分为A型和B型两种亚型。其基因组

含有10个基因, 共编码11种蛋白质: 非结构蛋白NS1和NS2、多聚酶亚单位蛋白(L)、核蛋白(N)、磷蛋白(P)、基质蛋白(M)、小疏水蛋白(SH)、附着蛋白(G)、融合蛋白(F)、转录抗终止子蛋白M2-1和M2-2<sup>[1]</sup>。RSV是导致下呼吸道感染(lower

Received 2020-10-28 Accepted 2021-02-26

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 82070034, 81970033, 31900424).

\*Corresponding author. Tel: +86-731-82355051; E-mail: liu.chi@csu.edu.cn

respiratory tract infection, LRTI) 最常见的病毒病原体<sup>[2]</sup>。RSV 每年导致全球约 3 300 万例急性 LRTI 病例, RSV 相关 LRTI 在婴幼儿中可诱发后续的呼吸道疾病, 甚至发生死亡<sup>[3]</sup>。细支气管炎是最常见的 RSV 相关 LRTI 性疾病, 以肺部细小支气管的炎症、水肿, 上皮细胞坏死和粘液分泌增多为主要病变特征, 是 2 岁以下幼儿住院治疗和 1 岁以下婴儿死亡的主要原因<sup>[4]</sup>。

除了引起急性的细支气管炎, RSV 相关 LRTI 与其他慢性呼吸道疾病的发生和发展也密切相关<sup>[5]</sup>。荟萃分析研究显示儿童早期 ( $\leq 3$  岁) 发生 RSV 相关 LRTI 后, 反复喘息率为 4%~47%, 哮喘率为 8%~76%<sup>[6]</sup>。虽然部分研究发现 RSV 相关的喘息可能是短暂的<sup>[7]</sup>, 但大部分研究则显示 RSV 相关 LRTI 增加整个儿童时期哮喘的发生率<sup>[8]</sup>。另外, 生命早期的 RSV 相关 LRTI 也被证实与学龄儿童肺功能下降和气道反应性增加有关<sup>[6,8]</sup>。

重症 RSV 感染在全球造成了巨大的医疗负担, 但目前应对 RSV 感染的方法仍相当有限<sup>[9]</sup>。在病毒入侵时, 机体须在清除病毒和自我损伤之间取得平衡。在理想状态下, 机体在感染的初期有效清除病毒, 并修复病毒感染造成的损伤, 限制炎症的进一步扩散。气道上皮细胞是 RSV 感染的初始靶细胞, 气道上皮是 RSV 入侵人体后进行复制的主要场所。在通常情况下, RSV 感染被高度限制在上皮范围内不再进展。当被感染个体的抗病毒反应出现异常时, 机体的清除病毒能力不足以将感染限制在气道上皮, 感染将突破上皮范围向下进展<sup>[10,11]</sup>。已知 RSV 感染存在显著的年龄依赖性, 婴幼儿期和老年期更容易发生严重的 RSV 感染。婴幼儿时期, 尤其是出生后六个月内, 由于肺部和免疫系统尚未发育完全, 此阶段的免疫应答与成年人存在显著差异, 通常表现为抗原提呈细胞和效应细胞的功能缺陷和定量缺陷<sup>[12]</sup>。RSV 感染发生时, 虽然婴幼儿不成熟的免疫系统导致免疫应答延迟, 但是一旦婴幼儿的免疫反应被激活, 通常导致更严重的病理改变并诱发呼吸系统疾病<sup>[13,14]</sup>。另外, 几乎所有 2 岁以下幼儿都经历过 RSV 感染, 大约 22% 的被感染儿童会发生 LRTI, 但是诱发 RSV 感染后发生 LRTI 的危险因素至今尚未完全阐明<sup>[15]</sup>, 可能与婴幼儿特有的呼吸道解剖结构、遗传变异和免疫应答差异相关。

## 2 RSV 感染在婴幼儿时期高致病的影响因素

### 2.1 解剖结构

婴幼儿所特有的支气管结构是导致婴幼儿 RSV 感染后致病风险增高的主要原因之一。婴幼儿气道中的细支气管腔相对成年人较小, 因此更容易发生阻塞。当 RSV、鼻病毒 (rhinovirus, RV) 等病毒感染, 蔓延至下呼吸道时, 出现气道平滑肌反应过度, 与气道炎症平行发生, 使气道狭窄进一步加重<sup>[16]</sup>。因此, 与成人相比, RSV 感染后进展性气道炎症更容易增加婴幼儿的气道阻力, 特别是早产儿, 由于气道相对狭小, 气道水肿和上皮细胞脱落会导致肺不张以及随后的通气/灌注不匹配并诱导氧合减少, 因此易患严重的 LRTI<sup>[17]</sup>。

### 2.2 遗传因素

除肺部结构因素, 宿主的遗传变异也会影响 RSV 感染相关疾病的严重程度。尽管遗传因素多样且复杂, 研究已经发现了许多与严重 RSV 感染后 LRTI 有关的基因变异。这些差异基因在 RSV 感染过程中调控趋化因子表达、细胞因子释放、模式识别受体以及表面活性蛋白 (surfactant protein, SP) 表达等分子事件<sup>[18]</sup>。CCR5、RANTES、白细胞介素 (interleukin-8, IL-8)、CX3 趋化因子受体 1 (CX3 chemokine receptor 1, CX3CR1)、IL-4、IL-4Ra、IL-13、IL-6、TNF $\alpha$ 、IL-10、IL-18、IFN- $\gamma$ 、IFNL4、IL-9、IL-1RL1、TLR4、CD14、TLR3、TLR9、SP-A2、SP-B 和 SP-D 等一系列基因的变异都被报道与 RSV 感染相关疾病的严重程度相关<sup>[19-21]</sup>。此外, 阿片/大麻素受体的信号传导也被证明与 RSV 感染后的疾病进展和活跃度相关。编码  $\mu$  阿片受体的 *OPRM1* 基因的遗传变异 (A118G) 与 RSV 疾病的严重程度存在显著的相关性, 与携带 A 等位基因的人相比, 携带 G 等位基因的人更不容易发生严重的 RSV 感染<sup>[22]</sup>。以上系列研究提示 RSV 感染诱发 LRTI 的婴幼儿可能存在更多与 RSV 发病相关的基因变异。

### 2.3 免疫应答

婴幼儿独特的免疫系统也是 RSV 在婴幼儿时期高致病风险的主要原因。婴幼儿特有相对幼稚的免疫系统 (未成熟的树突状细胞, B 细胞体细胞超突变的缺乏), 先天性反应通常被延迟和减弱, 这导致他们发生 RSV 相关 LRTI 在内的多种疾病的风险增高<sup>[12]</sup>。尽管母亲能在婴儿出生后几周内为其提

供 RSV 特异性抗体，但在婴儿 3~5 月龄时，抗体逐渐消退至保护阈值以下<sup>[23]</sup>。而新生儿自身抗体反应相对较弱，功能较差且寿命短。已有证据表明预先存在的母体抗体可能会干扰婴儿自身抗体反应的产生，导致 RSV 感染不能诱导高水平的完全保护性抗体，具体机制目前尚不清楚，这也可能导致了 RSV 在儿童时期的反复感染<sup>[24]</sup>。因此，在血清抗体效能不足的情况下，尤其是初次暴露于 RSV 的婴幼儿，RSV 感染的严重程度取决于机体是否产生了有效的固有免疫反应。

### 3 婴幼儿 RSV 感染后的免疫抵抗和免疫耐受平衡调节

机体应对外界病原体的防御机制包括两个方面：免疫抵抗和免疫耐受。免疫抵抗是指限制病原体负荷的能力，攻击病原体，阻止其入侵并将其消除；免疫耐受是指限制自体损伤的能力，限制感染所引起的免疫应答。免疫抵抗机制可以有效地激活免疫应答，但同时可能伴随着炎症反应对机体的损伤。免疫耐受机制可减轻炎症效应，但耐受过强则

削弱了对病毒的清除能力，导致病毒负荷增加，加重机体损伤。二者的平衡失调参与调控 RSV 感染相关疾病的发生。在婴幼儿的 RSV 感染中，严重疾病的发生通常与抵抗减弱而耐受过强相关，这涉及婴幼儿特有的免疫反应模式与 RSV 操控机体免疫反应过程，下文我们将着重从这两方面进行阐述。图 1 总结了 RSV 感染后导致免疫抵抗和免疫耐受的各种途径。

#### 3.1 气道上皮屏障功能和损伤修复

气道上皮是人体与外界环境气体交流的界面，在此构成了复杂的物理化学屏障，也是被感染机体应对 RSV 的第一道关卡。上皮细胞通过细胞-细胞连接形成牢固的机械屏障，同时保证营养物质的运输<sup>[25]</sup>。上皮细胞间的紧密连接是 RSV 进入和扩散至气道粘膜下层的主要障碍。它们阻碍 RSV 接近上皮基底外侧膜内的受体，包括膜连蛋白 II (annexin II)、CX3CR1 等。这些受体是病毒重要的作用和入侵位点<sup>[26]</sup>。覆盖在气道上皮上的粘液-纤毛清除系统进一步提高屏障功能。上皮纤毛通过摆动，将 90% 以上的 RSV 颗粒从细支气管移动至气管<sup>[27]</sup>。

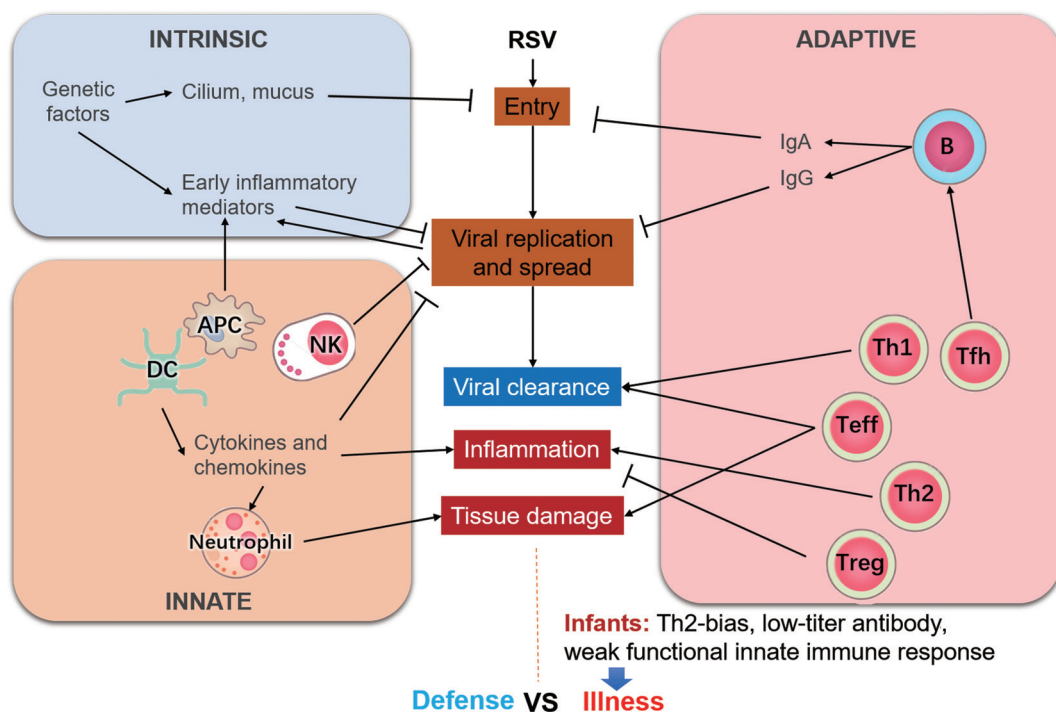


图 1. RSV感染后的免疫抵抗和免疫耐受途径及诱发婴幼儿呼吸系统疾病的免疫因素

Fig. 1. Pathways of immune resistance and tolerance after RSV infection and immune factors inducing respiratory diseases in infants and young children. APC: antigen presenting cells; DC: dendritic cells; NK: natural killer cells; Th1/Th2: type 1/2 helper T cells; Teff: effector T cells; Treg: regulatory T cells.

气道粘液具有复杂的成分构成, 其中主要成分为各型粘蛋白 (mucin), 包括 MUC1、MUC5AC、MUC5B 等<sup>[28]</sup>, 它们通过与免疫球蛋白 A (IgA)、凝集素等其它粘液成分相互作用, 促进固有免疫防御。另外, RSV 可以引起粘蛋白的产生, 适量的粘液增加有利于病毒的捕获和清除<sup>[29]</sup>。我们的前期研究也发现, RSV 感染气道上皮细胞时通过下调 hsa-miR-34b/c 调节粘蛋白 MUC5AC 的表达<sup>[30]</sup>。

RSV 感染可导致明显的上皮粘膜屏障破坏, 表现为跨上皮电阻降低, 细胞骨架重排介导的细胞旁通透性增加, 炎症细胞的迁移增加<sup>[31]</sup>。在通常情况下, 呼吸道上皮在受损后迅速启动修复, 使受损部位上皮细胞重新聚集, 增殖并分化至上皮完整性得以恢复<sup>[32]</sup>。上皮细胞释放多种细胞因子参与上皮修复, 包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、细胞因子和生长因子等<sup>[33]</sup>。许多呼吸道病毒被证实可以延迟支气管上皮细胞的愈合。研究发现 RSV 通过增加 MMP2 和 MMP9 活性来干扰正常的修复过程, 并导致成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 过度生成<sup>[33, 34]</sup>。另有研究发现, 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和细胞外基质蛋白在被 RSV 感染后的细支气管细胞大量分泌, TGF- $\beta$  诱导的上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 通过分泌胶原蛋白和纤连蛋白产生细胞外基质, 并增加 MMP 的表达以促进气道重塑<sup>[35]</sup>。

### 3.2 气道上皮表达模式识别受体和细胞因子

除了物理化学屏障作用之外, 气道上皮细胞能够通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 快速识别病毒, 并激活干扰素 (interferons, IFNs) 和细胞因子的产生, 最终启动固有免疫反应, 控制 RSV 的入侵和复制。已报道的与 RSV 感染相关的模式识别受体包括 Toll 样家族受体 (Toll-like receptors, TLRs)、胞内病毒传感器视黄酸诱导基因-1 样受体 (RIG-I like receptors, RLRs) 和核苷酸寡聚化结构域样受体 (NOD like receptors, NLRs)<sup>[36, 37]</sup>。

TLRs 属于 I 型整合膜糖蛋白, 可识别多种病原体相关的分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 主要触发有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和几种关键转录因子, 包括增强核因子激活的 B 细胞的  $\kappa$ -轻链 (nuclear factor

$\kappa$ -B, NF- $\kappa$ B), 激活干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 3 和 7, 从而诱导促炎性细胞因子和 I 型及 III 型 IFN 产生<sup>[38]</sup>。此外, TLR2、TLR4 和 TLR6 也可参与呼吸道上皮对呼吸道病毒的识别<sup>[39]</sup>。TLR4 作为第一个被发现的 RSV 病毒传感器被广泛研究<sup>[40]</sup>, TLR4 可与 RSV 融合蛋白相互作用经髓样分化因子 (MyD88) 信号通路在气道上皮细胞中诱导免疫反应<sup>[41]</sup>。

另一类胞内 PRRs, 黑色素瘤分化相关蛋白 5 (MDA5) 和视黄酸诱导基因-1 (retinoic acid inducible gene-1, RIG-I), 属于 RLR 家族成员<sup>[42]</sup>。RIG-I 或 MDA5 识别到病毒 RNA, 通过与线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 相互作用, 激活下游的 NF- $\kappa$ B 和 IRF3 途径。这些转录因子易位至细胞核促进 I 型 IFN 的表达。RIG-I 对于启动针对 RSV 的先天免疫防御至关重要, 而 MDA5 并非必需。有研究显示, MDA5 几乎只在 RSV 产生的病毒包涵体中观察到, 包涵体中的 RSV 蛋白与 MDA5 螯合, 从而抑制 MDA5 介导的先天免疫应答, 因此 MDA5 途径发挥的作用相对有限<sup>[43]</sup>。

此外, NLRs 在防御呼吸道病毒感染中也发挥作用。NOD 可以识别单链 RNA 基因组并通过与 MAVS 结合触发先天性免疫激活。研究显示, 胞浆 NOD2 通过 A549 细胞和原代正常人支气管上皮细胞 (normal human bronchial epithelial cells, NHBEs) 中的 MAVS 促进 RSV 感测, 在 RLR 参与之前触发 IRF3 激活和 IFN- $\beta$  表达<sup>[44]</sup>。然而 NOD2 在 RSV 感染期间的作用尚未完全阐明。另外, 炎性小体在 RSV 病毒识别和抗病毒应答的启动中也发挥重要作用。RSV 通过 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 转导激活炎性小体, 进而活化 IL-1 和 IL-18, 使其转化为各自的成熟分泌形式<sup>[45]</sup>。目前, NLRP3 在 RSV 感染中被激活的机制尚不清楚。

研究显示, 大多数 PRRs 激动剂刺激后, 婴幼儿与成年人的反应不同。大多数 TLRs 激动剂的免疫活性具有年龄依赖性, 婴幼儿通常表现为低反应性<sup>[46]</sup>, 这可能会导致 RSV 感染在婴幼儿的先天免疫应答延后。

### 3.3 固有免疫的调节

气道上皮细胞识别 RSV 后诱导一系列细胞因子和趋化因子产生, 如 I 型和 III 型 IFN, 它们诱导干扰素相关基因 (interferon-stimulated genes, ISGs)

表达, 限制病毒的复制, 同时招募一系列固有免疫细胞和适应性免疫细胞参与抗病毒反应, 包括自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK)、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和 T 辅助细胞 (helper T cell, Th)<sup>[47]</sup>。NK 细胞在 RSV 感染期间具有重要的抗病毒作用。它们杀死被感染的细胞并产生 IFN- $\gamma$ , 促进 Th1 反应。常规树突状细胞 (conventional dendritic cell, cDC) 和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) 在 RSV 感染早期被迁移至鼻粘膜, 并在感染后的数周内数量持续升高, 在感染过程中主要发挥抗原提呈细胞的作用, 触发 T 细胞活化。另外, pDC 也是 I 型 IFN 的重要生产者<sup>[48]</sup>。中性粒细胞是 RSV 相关 LRTI 患儿气道分泌物中最主要的细胞类型, 在 LRTI 发病早期激活中性粒细胞, 表达嗜中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 并吞噬病毒粒子<sup>[49]</sup>。然而, 中性粒细胞的存在对抗病毒反应是否有益目前尚不清楚。

婴幼儿的免疫环境倾向于诱导免疫耐受机制, TGF- $\beta$  可以介导抑制 NK 细胞的功能, 而 TGF- $\beta$  的主要来源细胞调节性 T 细胞 (Tregs) 在新生儿与婴幼儿时期数量明显增多<sup>[50]</sup>。婴幼儿与成年人在 DC 细胞的数量与功能上同样存在差异。婴幼儿 RSV 感染时 pDC 募集减少, I 型 IFN 表达显著降低。对于新生小鼠的研究证明, pDC 的功能受限和 I 型 IFN 的表达减少是促进 RSV 感染后偏向 Th2 型免疫的机制之一<sup>[51]</sup>。受 RSV 感染的新生儿 cDC 亚型 cDC1 刺激 CD8<sup>+</sup> T 细胞的能力受损<sup>[52]</sup>。此外, 新生儿和儿童早期中性粒细胞产生 Th2 极化细胞因子 IL-6, 但同时吞噬和杀伤功能受损。

### 3.4 适应性免疫的调节

T 细胞通过识别病毒抗原参与控制 RSV 感染, 从而促进免疫细胞和抗体介导的适应性免疫反应。由于 RSV 感染诱导典型的抗病毒反应, 并具有自行消退特征, 儿童和成人均可以反复受累。多数情况下再次感染时病毒清除快, 肺部受累减少。但在患有 T 细胞免疫缺陷的儿童中发现了长期或持续的 RSV 感染, 证实了 T 细胞在清除呼吸道病毒方面的重要性<sup>[53]</sup>。

有效的固有免疫反应是适应性免疫反应发挥作用的前提。抗原提呈细胞, 如 DC, 控制 T 细胞与 B 细胞的活化。CD11b<sup>+</sup> 和 CD103<sup>+</sup> 的 DCs 亚群负责 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化<sup>[54]</sup>。在固有免疫激活后, CD8<sup>+</sup>

T 细胞是迁移至呼吸道的主要细胞。由于 CD8 抗原决定簇不明确, 关于人体 RSV 感染后 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应动态变化的报道不多。但小鼠的多项研究已经强有力地证实 CD8<sup>+</sup> T 细胞对于急性 RSV 感染后的病毒清除至关重要<sup>[55]</sup>。RSV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应在 RSV 感染后 8~10 天达到峰值, 这与肺内 RSV 完全清除的时间点相吻合<sup>[56]</sup>。除了在急性 RSV 感染后介导病毒清除外, 小鼠模型和人类研究均发现 RSV 感染后肺和气道中稳定地产生记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞群, 提示 CD8<sup>+</sup> T 细胞可提供针对继发 RSV 暴露的保护作用<sup>[57]</sup>。如前所述, 婴幼儿时期存在 DC 的数量与功能缺陷, 这使其对 CD8<sup>+</sup> T 细胞共刺激能力不足, 影响 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫显性层次和功能特性<sup>[54, 58]</sup>。

CD4<sup>+</sup> T 细胞也可协调针对呼吸道病毒的免疫反应, 协助 B 细胞生成高亲和力抗体, 并优化记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能<sup>[59, 60]</sup>。T 细胞受体被激活后, CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为特定的 T 辅助亚型, 包括: Th1、Th2、Th17、Treg 和 T 滤泡性辅助 (Tfh) 细胞。研究显示 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应也与婴幼儿 RSV 感染过程中的免疫偏倚有关。与成人的外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞相比, 婴儿的 CD4<sup>+</sup> T 细胞在体外 RSV 刺激后表达更高水平的白细胞介素 4 受体 (IL-4R)。另外, 婴儿的 DC 细胞产生较少的 IL-12, 导致婴儿的 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$  减少<sup>[61]</sup>。这些不成熟的免疫系统特征使得婴幼儿比成年人更倾向于发生 Th2 型反应。临床研究显示, RSV 感染的毛细支气管炎患儿中 Th1 型 (IFN- $\gamma$ 、IL-2 和 TNF- $\alpha$ ) 和 Th2 型 (IL-4、IL-6 和 IL-10) 细胞因子均增加, 但 Th2/Th1 明显增高<sup>[62]</sup>, 而 Th1/Th2 反应失衡也会导致肺部损害加重, 进而与后期哮喘的发生和发展密切相关。尽管 Th1/Th2 免疫失衡是导致 RSV 感染期间产生病理改变的主要原因, 但 Treg 对于调节 RSV 感染炎症反应增强也至关重要。Treg 的耗竭会诱导 RSV 感染增强, 并伴有严重的体重减轻和恢复延迟<sup>[63, 64]</sup>。RSV 感染的小鼠中, Tregs 在肺中数量增加, 肺 Tregs 产生颗粒酶 B 对 RSV 感染后特异性 T 效应细胞反应十分重要, 而 IL-10 的产生可抑制肺中 T 细胞的炎症<sup>[63, 65, 66]</sup>。Tregs 还可以通过促进保护性抗 F 特异性抗体来调节 RSV 疾病<sup>[67]</sup>。有趣的是, 对于成年人与婴儿的幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞微阵列比较分析表明, 婴儿 CD4<sup>+</sup> T 细胞偏向免疫耐受, 刺激后更易分化为 Tregs, 这被认为是婴幼儿免疫反应的优势, 而

非不足<sup>[68]</sup>。

由于 RSV 感染的普遍性, 几乎所有儿童和成人都存在 RSV 特异性血清抗体。但婴幼儿的抗体反应显著低于成年人, 这与未成熟的 B 细胞功能有关。在生命早期, B 细胞发生体细胞超突变的能力有限, 从而难以促进抗体亲和力成熟<sup>[69]</sup>。这些抗体仅具有部分保护作用但持续时间有限, 不足以防止 RSV 的再次感染<sup>[59, 70]</sup>。目前, RSV 感染无法诱导高水平的保护性抗体的原因尚不完全清楚, 对其机制的探究也是开发有效 RSV 疫苗的关键。

### 3.5 RSV 调控的免疫逃避机制

在机体应对 RSV 感染启动抗病毒反应的同时, RSV 采取不同策略逃避免疫防御, 延迟病毒的清除, 产生免疫耐受。

RSV 在没有进行广泛变异的情况下具有反复感染的能力, 这可能是由于 RSV 通过自身结构及代谢产物实施了免疫逃避。RSV 非结构蛋白 NS1/NS2 抑制 I 型 IFN 的免疫调节机制目前被研究得最为深入, 但其他 RSV 蛋白 (表面融合蛋白 F、表面附着蛋白 G、核蛋白 N) 也展现出明显的免疫调节作用。表 1 总结了 RSV 自身蛋白调节或逃避机体免疫响应的机制。

#### 3.5.1 非结构蛋白 NS1/NS2 阻断 IFN 途径

NS1/NS2 可以阻断 IFN 的合成并抑制 IFN 下游信号通路。NS2 结合 RIG-I 的 N 末端半胱天冬酶募集域 (N caspase recruitment domain, N-CARD), 从而抑制其与 MAVS 相互作用的能力<sup>[76]</sup>。体外模型表明, NS1 和 NS2 通过形成包含两种蛋白质的泛素连接酶复合物来增强蛋白酶体介导的降解, 从而降低信号传导及转录激活蛋白 2 (signal transducer and

activator of transcription 2, STAT2) 水平<sup>[77]</sup>。此外, NS1 通过直接与 IFN- $\beta$  启动子结合并破坏其与钙调蛋白结合肽 (calmodulin binding peptide, CBP) 的结合, 最终影响 IRF3 与 IFN- $\beta$  启动子的结合<sup>[75]</sup>。

#### 3.5.2 表面附着蛋白 G 的免疫调节

G 蛋白与趋化因子 (C-X3-C 基元) 配体 1 [chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, CX3CL1] 存在明显的结构相似性。CX3CR1 在具有高细胞毒性潜能的细胞上表达, 例如 NK 细胞、CTL 细胞和  $\gamma\delta$ T 细胞<sup>[72]</sup>。G 蛋白和 CX3CR1 的结合促进了这些细胞的趋向性, 并发挥消除中和抗体的作用<sup>[79]</sup>。G 蛋白还可以抑制 TLR 诱导的 I 型 IFN 宿主对 RSV 的反应。对小鼠使用针对 G 蛋白中央保守区的单克隆抗体, 可以减少由于 RSV 感染引起的病理改变<sup>[73]</sup>。

#### 3.5.3 核蛋白 N 的免疫调节

RSV 感染的 DC 表现出免疫突触组装受损, 这可能是由 N 蛋白调控的。N 蛋白在 DC 和上皮细胞中表达, 与细胞表面主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 抗原决定簇减少有关<sup>[74]</sup>。

## 4 抗 RSV 感染相关治疗在婴幼儿呼吸系统疾病中的应用

由于 RSV 感染与婴幼儿的呼吸系统疾病密切相关, 针对 RSV 治疗的疫苗、单克隆抗体和抑制剂的开发一直被广泛关注。尽管有证据表明, 这些新药在人体试验中可以降低 RSV 感染后的病毒载量<sup>[80–82]</sup>, 但仍缺乏有力的证据证明它们可以改善 RSV 相关疾病的临床发展<sup>[83, 84]</sup>。迄今为止, 利巴韦林仍然是唯一被许可用于婴幼儿 RSV 感染后治疗

表 1. RSV 蛋白介导的多种免疫逃避机制

Table 1. Immune evasion mechanisms mediated by RSV protein

RSV protein	Immune evasion mechanism
F	Binds to TLR4 and induces TLR pathways desensitization <sup>[71]</sup>
G	Binds to CX3CR1 on pDC and lymphocytes (NK cells, CTL and $\gamma\delta$ T cells), leading to changes in cell chemotaxis and weakened functions <sup>[72]</sup>
G	Acts as a bait with binding specific neutralizing antibodies <sup>[73]</sup>
N	Disrupts the immune synapse formed by CD4 <sup>+</sup> T helper cells and CD8 <sup>+</sup> cytotoxic lymphocytes <sup>[74]</sup>
NS1	Disrupts the binding of IRF3 to IFN- $\beta$ promoter <sup>[75]</sup>
NS2	Binds to RIG-I and disrupts related innate immune signal transduction through MAVS <sup>[76]</sup>
NS1/NS2	Enhances the degradation of STAT2 <sup>[77]</sup>
NS1/NS2	Inhibits the maturation of cDC and weakens its antigen-presenting efficacy <sup>[78]</sup>

TLR: Toll-like receptor; pDC: plasmacytoid dendritic cell; NK: natural killer; CTL: cytotoxic T lymphocyte; MAVS: mitochondrial antiviral signaling protein; cDC: conventional dendritic cell.

的药物<sup>[85]</sup>。此外,帕利珠单抗被美国食品药品监督管理局(FDA)许可用于预防儿童的RSV感染。尽管帕利珠单抗的有效性得到了认可,但其高昂的价格限制了其在高风险婴幼儿中的广泛使用<sup>[86]</sup>。

近年来,孕产妇免疫策略成为保护婴幼儿免受RSV感染的一种最具吸引力的选择,其目的是通过母源性抗体的被动转移为婴幼儿提供被动免疫。该免疫策略已被证明可有效治疗其他感染,如破伤风、流感、百日咳和博德特氏菌感染等<sup>[87]</sup>。目前有数项RSV孕产妇疫苗试验正在临床开发中<sup>[88]</sup>。在母体免疫研发中最先进的几种RSV疫苗都显示出良好的安全性[如RSV F纳米颗粒(诺瓦瓦克斯);RSV F蛋白亚基(葛兰素史克);RSV F蛋白亚基(辉瑞)],并在接种后三个月内将RSV中和抗体水平提高了约10~20倍<sup>[89-91]</sup>。最新的一项随机安慰剂对照临床试验表明,母亲接受RSV F重组纳米颗粒疫苗后,婴儿在出生后90天内RSV相关LRTI发生率下降了39.4%。同时,伴有严重低氧血症的RSV相关LRTI阳性率降低了44.4%<sup>[55]</sup>。虽然多项研究初步证实了母体免疫的疗效,但其接种方法尚未完全确立,另外接种后的疫苗效力也存在显著差异,这可能是因为疫苗的保护作用受到免疫前母体RSV抗体状态的影响。尽管还需要解决疫苗保护时限和剂量使用的问题,但开发孕产妇接种疫苗仍然是预防婴幼儿RSV感染最具现实意义的解决方案。

## 5 总结

RSV感染的防治一直都是全球卫生工作的重点。目前,在中低等收入人群中RSV感染相关疾病的医疗负担居高不下。婴幼儿时期RSV感染的特点在于免疫抵抗和免疫耐受平衡的失调,引发进一步病理过程并导致发病。机体在面临再次感染的时候表现为薄弱的免疫记忆和再次感染的高易感性。病毒、微生物组、产妇健康和婴儿基因组之间的复杂相互作用将影响随后的固有和适应性免疫反应以及感染的短期和长期结果。深入了解控制婴幼儿RSV感染免疫抵抗和免疫耐受平衡的机制,通过干预保障体内免疫环境的稳定为临床治疗婴幼儿RSV感染提供了新的切入点。另外,关注造成RSV感染差异表型的关键细胞分子行为将有助于阐明RSV感染引起临床疾病异质性的内在机制,为临床上更好地评估风险人群,合理分配医疗资源,开发新的治疗靶点提供重要理论依据。

## 参考文献

- 1 Pandya MC, Callahan SM, Savchenko KG, Stobart CC. A contemporary view of respiratory syncytial virus (RSV) biology and strain-specific differences. *Pathogens* 2019; 8(2): 67.
- 2 Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simoes EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9725): 1545-1555.
- 3 Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E. 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. *Lancet* 2017; 390(10098): 946-958.
- 4 Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588-598.
- 5 Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65(12): 1045-1052.
- 6 Fauroux B, Simoes EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Bont L, Carbonell-Estrany X. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther* 2017; 6(2): 173-197.
- 7 Carbonell-Estrany X, Perez-Yarza EG, Garcia LS, Guzman Cabanas JM, Boria EV, Atienza BB, Group IS. Long-term burden and respiratory effects of respiratory syncytial virus hospitalization in preterm infants-The SPRING Study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125422.
- 8 Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, Thwaites R. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(5): 1104-1110.
- 9 Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1): 277-319.
- 10 Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8(4): 432-446.

- 11 Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(1): 210–229.
- 12 Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of the neonatal immune system. *Front Pediatr* 2020; 8: 5.
- 13 Mella C, Suarez-Arrabal MC, Lopez S, Stephens J, Fernandez S, Hall MW, Ramilo O, Mejias A. Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2013; 207(4): 564–573.
- 14 Garcia C, Soriano-Fallas A, Lozano J, Leos N, Gomez AM, Ramilo O, Mejias A. Decreased innate immune cytokine responses correlate with disease severity in children with respiratory syncytial virus and human rhinovirus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(1): 86–89.
- 15 Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1717.
- 16 Ostadabbas S, Bulach C, Ku DN, Anderson LJ, Ghovanloo M. A passive quantitative measurement of airway resistance using depth data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 5743–5747.
- 17 Drysdale SB, Lo J, Prendergast M, Alcazar M, Wilson T, Zuckerman M, Smith M, Broughton S, Rafferty GF, Peacock JL, Johnston SL, Greenough A. Lung function of preterm infants before and after viral infections. *Eur J Pediatr* 2014; 173(11): 1497–1504.
- 18 Tahamtan A, Askari FS, Bont L, Salimi V. Disease severity in respiratory syncytial virus infection: Role of host genetic variation. *Rev Med Virol* 2019; 29(2): e2026.
- 19 Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, van't Slot R, Wijmenga C, Goeman JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007; 196(6): 826–834.
- 20 Schuurhof A, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers H, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B, Kimpen JL, Janssen R. Interleukin-9 polymorphism in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(6): 608–613.
- 21 Puthothu B, Krueger M, Forster J, Heinze J, Weckmann M, Heinzmann A. Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(12): 1094–1098.
- 22 Salimi V, Hennis MP, Mokhtari-Azad T, Shokri F, Janssen R, Hodemaekers HM, Rygiel TP, Coenjaerts FE, Meyaard L, Bont L. Opioid receptors control viral replication in the airways. *Crit Care Med* 2013; 41(1): 205–214.
- 23 Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, Zaman K, Roy E, Langdon G, Formica MA, Walsh EE, Englund JA. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis* 2014; 210(10): 1582–1589.
- 24 Openshaw PJM. RSV takes control of neonatal breg cells: two hands on the wheel. *Immunity* 2017; 46(2): 171–173.
- 25 Roche WR, Montefort S, Baker J, Holgate ST. Cell adhesion molecules and the bronchial epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(6 Pt 2): S79–S82.
- 26 Bergelson JM. Intercellular junctional proteins as receptors and barriers to virus infection and spread. *Cell Host Microbe* 2009; 5(6): 517–521.
- 27 Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 2009; 135(2): 505–512.
- 28 Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34(6): 661–665.
- 29 Banos-Lara Mdel R, Piao B, Guerrero-Plata A. Differential mucin expression by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection in human epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 347292.
- 30 Du X, Yang Y, Xiao G, Yang M, Yuan L, Qin L, He R, Wang L, Wu M, Wu S, Feng J, Xiang Y, Qu X, Liu H, Qin X, Liu C. Respiratory syncytial virus infection-induced mucus secretion by down-regulation of miR-34b/c-5p expression in airway epithelial cells. *J Cell Mol Med* 2020; 24(21): 12694–12705.
- 31 Singh D, McCann KL, Imani F. MAPK and heat shock protein 27 activation are associated with respiratory syncytial virus induction of human bronchial epithelial monolayer disruption. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293(2): L436–L445.
- 32 Sacco O, Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, Rossi GA. Epithelial cells and fibroblasts: structural repair and remodelling in the airways. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: S35–S40.
- 33 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92(8): 827–839.
- 34 Lechapt-Zalcman E, Pruliere-Escabasse V, Advenier D, Galiacy S, Charriere-Bertrand C, Coste A, Harf A, d'Ortho MP, Escudier E. Transforming growth factor-beta1 increases airway wound repair via MMP-2 upregulation: a new pathway for epithelial wound repair? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290(6): L1277–L1282.
- 35 Zhao Y, Jamaluddin M, Zhang Y, Sun H, Ivanciuc T, Garofalo RP, Brasier AR. Systematic analysis of cell-type differences in the epithelial secretome reveals insights into the patho-



- genesis of respiratory syncytial virus-induced lower respiratory tract infections. *J Immunol* 2017; 198(8): 3345–3364.
- 36 Marr N, Turvey SE, Grandvaux N. Pathogen recognition receptor crosstalk in respiratory syncytial virus sensing: a host and cell type perspective. *Trends Microbiol* 2013; 21(11): 568–574.
- 37 Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45(3): 331–379.
- 38 Iwamura C, Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(1): 7–13.
- 39 Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, Anderson LJ, Haynes LM, Tripp RA, Kurt-Jones EA, Finberg RW. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J Virol* 2009; 83(3): 1492–1500.
- 40 Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA, Finberg RW, Anderson LJ, Tripp RA. Involvement of toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus. *J Virol* 2001; 75(22): 10730–10737.
- 41 Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, Walsh EE, Freeman MW, Golenbock DT, Anderson LJ, Finberg RW. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1(5): 398–401.
- 42 Rehwinkel J, Reis e Sousa C. RIGorous detection: exposing virus through RNA sensing. *Science* 2010; 327(5963): 284–286.
- 43 Wu B, Peisley A, Richards C, Yao H, Zeng X, Lin C, Chu F, Walz T, Hur S. Structural basis for dsRNA recognition, filament formation, and antiviral signal activation by MDA5. *Cell* 2013; 152(1–2): 276–289.
- 44 Vissers M, Remijn T, Oosting M, de Jong DJ, Diavatopoulos DA, Hermans PW, Ferwerda G. Respiratory syncytial virus infection augments NOD2 signaling in an IFN-beta-dependent manner in human primary cells. *Eur J Immunol* 2012; 42(10): 2727–2735.
- 45 Muruve DA, Petrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, Parks RJ, Tschopp J. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 2008; 452(7183): 103–107.
- 46 Levy O, Goriely S, Kollmann TR. Immune response to vaccine adjuvants during the first year of life. *Vaccine* 2013; 31(21): 2500–2505.
- 47 Hussell T, Openshaw PJ. Intracellular IFN-gamma expression in natural killer cells precedes lung CD8<sup>+</sup> T cell recruitment during respiratory syncytial virus infection. *J Gen Virol* 1998; 79(Pt 11): 2593–2601.
- 48 Heinonen S, Rodriguez-Fernandez R, Diaz A, Oliva Rodriguez-Pastor S, Ramilo O, Mejias A. Infant immune response to respiratory viral infections. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39(3): 361–376.
- 49 Cortjens B, de Boer OJ, de Jong R, Antonis AF, Sabogal Pineros YS, Lutter R, van Woensel JB, Bem RA. Neutrophil extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J Pathol* 2016; 238(3): 401–411.
- 50 Funes SC, Mansilla MA, Canedo-Marroquin G, Lay MK, Riedel CA, Kalergis AM. Role of regulatory T cells in infection and vaccination during early infancy. *Curr Pharm Des* 2018; 24(30): 3495–3505.
- 51 Cormier SA, Shrestha B, Saravia J, Lee GI, Shen L, DeVincenzo JP, Kim YI, You D. Limited type I interferons and plasmacytoid dendritic cells during neonatal respiratory syncytial virus infection permit immunopathogenesis upon reinfection. *J Virol* 2014; 88(16): 9350–9360.
- 52 Jung HE, Kim TH, Lee HK. Contribution of dendritic cells in protective immunity against respiratory syncytial virus infection. *Viruses* 2020; 12(1): 102.
- 53 Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 501–532.
- 54 Ruckwardt TJ, Malloy AM, Morabito KM, Graham BS. Quantitative and qualitative deficits in neonatal lung-migratory dendritic cells impact the generation of the CD8<sup>+</sup> T cell response. *PLoS Pathog* 2014; 10(2): e1003934.
- 55 Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, Swamy GK, Agrawal S, Ahmed K, August A, Baqui AH, Calvert A, Chen J, Cho I, Cotton MF, Cutland CL, Englund JA, Fix A, Gonik B, Hammitt L, Heath PT, de Jesus JN, Jones CE, Khalil A, Kimberlin DW, Libster R, Llapur CJ, Lucero M, Perez Marc G, Marshall HS, Masenya MS, Martinon-Torres F, Meece JK, Nolan TM, Osman A, Perrett KP, Plested JS, Richmond PC, Snape MD, Shakib JH, Shinde V, Stoney T, Thomas DN, Tita AT, Varner MW, Vatish M, Vrbicky K, Wen J, Zaman K, Zar HJ, Glenn GM, Fries LF; Prepare Study Group. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 426–439.
- 56 Knudson CJ, Weiss KA, Hartwig SM, Varga SM. The pulmonary localization of virus-specific T lymphocytes is governed by the tissue tropism of infection. *J Virol* 2014; 88(16): 9010–9016.
- 57 Jozwik A, Habibi MS, Paras A, Zhu J, Guvenel A, Dhariwal J, Almond M, Wong EHC, Sykes A, Maybeno M, Del Rosario J, Trujillo-Torralbo MB, Mallia P, Sidney J, Peters B, Kon OM, Sette A, Johnston SL, Openshaw PJ, Chiu C. RSV-specific airway resident memory CD8<sup>+</sup> T cells and differential disease severity after experimental human infection. *Nat*

- Commun 2015; 6: 10224.
- 58 Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(2): 481–502.
- 59 Chiu C, Openshaw PJ. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat Immunol* 2015; 16(1): 18–26.
- 60 Christiaansen AF, Knudson CJ, Weiss KA, Varga SM. The CD4 T cell response to respiratory syncytial virus infection. *Immunol Res* 2014; 59(1–3): 109–117.
- 61 You D, Marr N, Saravia J, Shrestha B, Lee GI, Turvey SE, Brombacher F, Herbert DR, Cormier SA. IL-4R $\alpha$  on CD4<sup>+</sup> T cells plays a pathogenic role in respiratory syncytial virus reinfection in mice infected initially as neonates. *J Leukoc Biol* 2013; 93(6): 933–942.
- 62 Yuan XH, Li YM, Shen YY, Yang J, Jin Y. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection. *J Med Virol* 2020; 92(1): 26–33.
- 63 Loebbermann J, Thornton H, Durant L, Sparwasser T, Webster KE, Sprent J, Culley FJ, Johansson C, Openshaw PJ. Regulatory T cells expressing granzyme B play a critical role in controlling lung inflammation during acute viral infection. *Mucosal Immunol* 2012; 5(2): 161–172.
- 64 Durant LR, Makris S, Voorburg CM, Loebbermann J, Johansson C, Openshaw PJ. Regulatory T cells prevent Th2 immune responses and pulmonary eosinophilia during respiratory syncytial virus infection in mice. *J Virol* 2013; 87(20): 10946–10954.
- 65 Sun L, Cornell TT, LeVine A, Berlin AA, Hinkovska-Galcheva V, Fleszar AJ, Lukacs NW, Shanley TP. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation. *Clin Exp Immunol* 2013; 172(2): 263–279.
- 66 Weiss KA, Christiaansen AF, Fulton RB, Meyerholz DK, Varga SM. Multiple CD4<sup>+</sup> T cell subsets produce immunomodulatory IL-10 during respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2011; 187(6): 3145–3154.
- 67 Shao HY, Huang JY, Lin YW, Yu SL, Chitra E, Chang CK, Sung WC, Chong P, Chow YH. Depletion of regulatory T-cells leads to moderate B-cell antigenicity in respiratory syncytial virus infection. *Int J Infect Dis* 2015; 41: 56–64.
- 68 van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol* 2018; 18(6): 363–373.
- 69 Goodwin E, Gilman MSA, Wrapp D, Chen M, Ngwuta JO, Moin SM, Bai P, Sivasubramanian A, Connor RI, Wright PF, Graham BS, McLellan JS, Walker LM. Infants infected with respiratory syncytial virus generate potent neutralizing antibodies that lack somatic hypermutation. *Immunity* 2018; 48(2): 339–349.e5.
- 70 Habibi MS, Jozwik A, Makris S, Dunning J, Paras A, DeVincenzo JP, de Haan CA, Wrammert J, Openshaw PJ, Chiu C, Mechanisms of Severe Acute Influenza Consortium Investigators. Impaired antibody-mediated protection and defective IgA B-cell memory in experimental infection of adults with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(9): 1040–1049.
- 71 Rallabhandi P, Phillips RL, Boukhvalova MS, Pletneva LM, Shirey KA, Gioannini TL, Weiss JP, Chow JC, Hawkins LD, Vogel SN, Blanco JC. Respiratory syncytial virus fusion protein-induced toll-like receptor 4 (TLR4) signaling is inhibited by the TLR4 antagonists Rhodobacter sphaeroides lipopolysaccharide and eritoran (E5564) and requires direct interaction with MD-2. *mBio* 2012; 3(4): e00218-12.
- 72 Johnson SM, McNally BA, Ioannidis I, Flano E, Teng MN, Oomens AG, Walsh EE, Peeples ME. Respiratory syncytial virus uses CX3CR1 as a receptor on primary human airway epithelial cultures. *PLoS Pathog* 2015; 11(12): e1005318.
- 73 Haynes LM, Caidi H, Radu GU, Miao C, Harcourt JL, Tripp RA, Anderson LJ. Therapeutic monoclonal antibody treatment targeting respiratory syncytial virus (RSV) G protein mediates viral clearance and reduces the pathogenesis of RSV infection in BALB/c mice. *J Infect Dis* 2009; 200(3): 439–447.
- 74 Cespedes PF, Bueno SM, Ramirez BA, Gomez RS, Riquelme SA, Palavecino CE, Mackern-Oberti JP, Mora JE, Depoil D, Sacristan C, Cammer M, Creneguy A, Nguyen TH, Riedel CA, Dustin ML, Kalergis AM. Surface expression of the hRSV nucleoprotein impairs immunological synapse formation with T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(31): E3214–E3223.
- 75 Ren J, Liu T, Pang L, Li K, Garofalo RP, Casola A, Bao X. A novel mechanism for the inhibition of interferon regulatory factor-3-dependent gene expression by human respiratory syncytial virus NS1 protein. *J Gen Virol* 2011; 92(Pt 9): 2153–2159.
- 76 Ling Z, Tran KC, Teng MN. Human respiratory syncytial virus nonstructural protein NS2 antagonizes the activation of beta interferon transcription by interacting with RIG-I. *J Virol* 2009; 83(8): 3734–3742.
- 77 Hastie ML, Headlam MJ, Patel NB, Bukreyev AA, Buchholz UJ, Dave KA, Norris EL, Wright CL, Spann KM, Collins PL, Gorman JJ. The human respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 regulates type I and type II interferon pathways. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11(5): 108–127.
- 78 Munir S, Le Nouen C, Luongo C, Buchholz UJ, Collins PL, Bukreyev A. Nonstructural proteins 1 and 2 of respiratory syncytial virus suppress maturation of human dendritic cells. *J Virol* 2008; 82(17): 8780–8796.

- 79 Chirkova T, Lin S, Oomens AGP, Gaston KA, Boyoglu-Barnum S, Meng J, Stobart CC, Cotton CU, Hartert TV, Moore ML, Ziady AG, Anderson LJ. CX3CR1 is an important surface molecule for respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *J Gen Virol* 2015; 96(9): 2543–2556.
- 80 Stevens M, Rusch S, DeVincenzo J, Kim YI, Harrison L, Meals EA, Boyers A, Fok-Seang J, Huntjens D, Lounis N, Mari NK, Remmerie B, Roymans D, Koul A, Verloes R. Antiviral activity of oral JNJ-53718678 in healthy adult volunteers challenged with respiratory syncytial virus: a placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2018; 218(5): 748–756.
- 81 DeVincenzo J, Tait D, Efthimiou J, Mori J, Kim YI, Thomas E, Wilson L, Harland R, Mathews N, Cockerill S, Powell K, Littler E. A randomized, placebo-controlled, respiratory syncytial virus human challenge study of the antiviral efficacy, safety, and pharmacokinetics of RV521, an inhibitor of the RSV-F protein. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(2): e01884-19.
- 82 DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, Lambkin-Williams R, Smith P, Zhang Q, Beigelman L, Blatt LM, Fry J. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2048–2058.
- 83 Nicholson EG, Munoz FM. A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children. *Clin Ther* 2018; 40(8): 1268–1281.
- 84 Boyoglu-Barnum S, Tripp RA. Up-to-date role of biologics in the management of respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(9): 1073–1082.
- 85 Ribavirin aerosol approved for severe cases of RSV in infants and young children. *FDA Drug Bull* 1986; 16(1): 7.
- 86 Carbonell-Estrany X, Rodgers-Gray BS, Paes B. Challenges in the prevention or treatment of RSV with emerging new agents in children from low- and middle-income countries. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(4): 419–441.
- 87 Saso A, Kampmann B. Maternal immunization: nature meets nurture. *Front Microbiol* 2020; 11: 1499.
- 88 Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sanchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *Am J Perinatol* 2019; 36(S 02): S63–S67.
- 89 August A, Glenn GM, Kpamegan E, Hickman SP, Jani D, Lu H, Thomas DN, Wen J, Piedra PA, Fries LF. A Phase 2 randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of aluminum-adsorbed respiratory syncytial virus F particle vaccine formulations in healthy women of childbearing age. *Vaccine* 2017; 35(30): 3749–3759.
- 90 Schwarz TF, McPhee RA, Launay O, Leroux-Roels G, Talli J, Picciolato M, Gao F, Cai R, Nguyen TL, Dieussaert I, Miller JM, Schmidt AC. Immunogenicity and safety of 3 formulations of a respiratory syncytial virus candidate vaccine in nonpregnant women: a phase 2, randomized trial. *J Infect Dis* 2019; 220(11): 1816–1825.
- 91 Beran J, Lickliter JD, Schwarz TF, Johnson C, Chu L, Domachowske JB, Van Damme P, Withanage K, Fissette LA, David MP, Maleux K, Schmidt AC, Picciolato M, Dieussaert I. Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in nonpregnant women: results from 2 phase 2 trials. *J Infect Dis* 2018; 217(10): 1616–1625.