

治疗呼吸道合胞病毒的药物治疗进展

王鑫瑞, 张天锡, 王德民, 王红, 杨敏, 李峰*, 冯帅*
(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 呼吸道合胞病毒(RSV)是一种核糖核酸(RNA)病毒,该病毒经空气飞沫和密切接触传播,属副黏液病毒科,是引起婴儿、老年人以及免疫功能低下者急性下呼吸道感染的主要病原体。虽然一直致力于研究预防和治疗 RSV 的药物,但在 RSV 感染患者中,仍有很高的医疗需要未得到满足,目前尚无专门的抗病毒治疗方法。唯一被批准的用于预防和治疗 RSV 的药物是帕利珠和利巴韦林,但前者必须预防性使用,且主要用于高危患儿;后者疗效不显著,甚至有的患儿出现气道痉挛的情况。因此,急需提出新的预防和治疗 RSV 的方法。近年来,中药在抗 RSV 方面显示出了良好的效果,并且中药的毒副作用小、较少产生耐药性、具有广谱抗病毒等优势;生物药物和化学药物也在不断开发新的抗 RSV 的药物,一些新的药物已经显示出了较好的疗效,延长了半衰期并降低了成本,如融合抑制剂、单克隆抗体等。本文从中药、生物药物和化学药物方面综述了抗 RSV 的药物研究进展,为抗 RSV 的新药研发和制定新的治疗策略奠定基础。

[关键词] 中药单体; 单味中药; 中药复方; 生物药物; 化学药物; 呼吸道合胞病毒

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0241-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200306

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191018.1353.004.html>

[网络出版时间] 2019-10-18 14:07

Advances in Research of Drugs for Treating Respiratory Syncytial Virus

WANG Xin-rui, ZHANG Tian-xi, WANG De-min, WANG Hong, YANG Min, LI Feng*, FENG Shuai*
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] Respiratory syncytial virus (RSV) is an RNA virus, which belongs to the paramyxoviridae family, and is transmitted by air droplets and close contact and the main pathogen causing acute lower respiratory tract infection in infants, the elderly and immunocompromised individuals. Although there have been studies on the prevention and treatment of RSV drugs and RSV infection in patients, many medical demands have not been met. And there is no specific antiviral therapy. The only two drugs approved to be applied in RSV prevention and treatment are perizol and ribavirin. However, the former must be used prophylactically, and primarily in high-risk children, while the latter is less effective, and some children even suffer from airway spasm. Therefore, it is urgent to propose new methods for prevention and treatment of RSV. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has shown a good anti-RSV effect, with a fewer side effects, less resistance to drugs and broad-spectrum antiviral advantage. There are also newly developed biological and chemical anti-RSV drugs. Some new drugs have shown a good efficacy, with an extended half-life and reduced costs, such as fusion inhibitors, monoclonal antibodies. This paper reviews the research progress of anti-RSV drugs in the aspects of TCM, biological drug and chemical drugs, laying a foundation for the development of new anti-RSV drugs and the formulation of new therapeutic strategies.

[收稿日期] 20190701(014)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301058)

[第一作者] 王鑫瑞, 硕士, 从事中药质量控制与资源研究, E-mail:17862954503@163.com

[通信作者] *李峰, 博士, 教授, 从事中药质量控制与资源研究, E-mail:13969141796@163.com;

*冯帅, 博士, 讲师, 从事中药质量控制与资源开发, E-mail:fengshuaihappy@163.com

[Key words] monomer of traditional Chinese herb; single traditional Chinese herb; Chinese herbal compound prescription; biological drug; chemical drugs; respiratory syncytial virus

呼吸道合胞病毒(RSV)是一种非分段负链 RNA 病毒,属于单核病毒目、副黏液病毒科和肺炎病毒科。RSV 由 15.2 kbp 的包膜非分段、负感和单链 RNA 基因组组成,其中有 10 个基因在 10 个不同的单顺子信使 RNA 中转录。RSV 是引起婴幼儿支气管炎和肺炎的主要病因,占全世界学龄前儿童下呼吸道感染(LRTI)的 60%。在全球范围内,RSV 引起 5 岁以下儿童急性 LRTI 发作约 3 400 万次,每年导致 340 万住院病例^[1-2]。在发展中国家,RSV 发病率很高,是造成婴儿死亡的第二大常见病因。到 1 岁时,约 70% 的婴儿感染过一次 RSV,2 岁时血清阳性率达 100%。此外,免疫功能低下的宿主、移植受者和老年人也易感染 RSV^[3-4]。RSV 感染的发病机制与诸多因素有关,RSV 可直接导致气道黏膜损伤;RSV 感染可以激活机体的固有免疫和适应性免疫,影响 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的表达,导致免疫失衡^[5];RSV 感染还影响 JAK/STAT, Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路,降低抗病毒作用,加剧炎症反应^[6-7];RSV 可以通过改变膜表面蛋白等进行免疫逃逸,引发反复感染^[8];此外神经免疫机制也参与 RSV 感染的发病机制^[9]。

虽然呼吸道合胞病毒早在很多年前就受到了全球范围的关注,并对其复制、发病机制和传播进行了深入研究,但是至今仍然没有针对性的治疗措施,临床上也没有特异性的治疗药物。迄今为止,美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗感染 RSV 的药物仅 2 种:吸入型利巴韦林和人单克隆 RSV F 蛋白抗体帕利珠单抗^[10]。利巴韦林给药途径繁琐,可能会对暴露的医务人员产生潜在的毒性,使用利巴韦林治疗缺乏明确的疗效数据,并且其成本较高。帕利珠单抗,可以抑制 RSV 的 F 蛋白^[11],但是帕利珠只能预防 RSV 引起的上呼吸道感染,对下呼吸道感染作用不大,而且帕利珠单抗主要起预防作用,加之价格较昂贵^[12],其应用受到了很大的限制。因此,迫切需要研制抗呼吸道合胞病毒的药物。中药在抗病毒方面有其独特的优势,近年来越来越多的中药被用于治疗呼吸道合胞病毒,疗效显著。除了利巴韦林和帕利珠单抗,生物药物和化学药物也在努力开发新的呼吸道合胞病毒抑制剂。本文就抗呼

吸道合胞病毒的中药、生物药物和化学药物的研究进展做进一步介绍。

1 中药

1.1 中药单体

1.1.1 调节免疫和信号通路

1.1.1.1 白藜芦醇 白藜芦醇是一种非黄酮类的多酚化合物,在葡萄科、蓼科、百合科等 12 科 31 属 72 种药材中均有发现。白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、促进免疫、调节脂类代谢等作用^[13],还具有保护心血管、抗癌、抗衰老、抗动脉粥样硬化等作用^[14-16]。XIE 等^[17]研究发现,白藜芦醇抑制 RSV 诱导的 TLR3 表达 TRIF 和受体相互作用蛋白-1 (RIP-1),从而减少 NF- κ B 的转录活性,降低白细胞介素-6 (IL-6)的产生,进而降低病毒在气道上皮细胞中的复制,抑制 TRIF 通路,从而发挥抗 RSV 病毒的作用。ZANG 等^[18]进一步研究发现,白藜芦醇抑制 TRIF 的作用可以持续 30 d。此外,研究结果表明白藜芦醇是一种潜在的抑制呼吸道持续炎症和与呼吸道病毒感染相关的气道高反应(AHR)的物质,白藜芦醇降低了 RSV 诱导的神经生长因子(NGF)水平升高,从而抑制长期气道炎症和 AHR。LIU 等^[19]研究发现,白藜芦醇降低了 TRIF 的表达,并阻止了 RSV 介导的 SARM 的减少,而 SARM 的增加对由于 TLR 介导的免疫应答解除管制而引起的 RSV 免疫病理具有治疗潜力。

1.1.1.2 黄芩苷 黄芩苷是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗动脉粥样硬化作用,对脑损伤的保护作用,保护肝、肺功能等作用^[20]。张沛等^[21]研究发现,黄芩苷可通过抑制 IL-6 和 IL-12 的表达,负反馈于 TAK/STAT 下游细胞因子,抑制信号传导抑制因子 1/3 (SOCS1/3)的表达,从而调节 TAK/STAT 信号通路,抑制 RSV 的复制。詹铀超等^[22]研究发现,黄芩苷可以显著提高 RSV 感染早期小鼠 α -干扰素(IFN- α)和 IFN- β 的表达,从而发挥抗 RSV 和抗炎的作用,其作用机制可能是诱生中间丝蛋白(IFB)相关的蛋白通路。施恒飞^[23]研究发现,黄芩苷在体内和体外都能发挥抗 RSV 的作用,并能抑制病毒感染的多个阶段,改善 RSV 感染造成的肺损伤,且黄芩苷抗炎抗氧化作用比利巴韦林好。

1.1.2 抑制 RSV 复制

1.1.2.1 异荛草苷 异荛草苷是一种黄酮碳苷类化合物,具有抗炎、抗病毒、抗氧化等作用^[24]。CHEN 等^[25]研究发现淡竹叶在人喉表皮样癌细胞(Hep-2)中对 RSV 有明显的抑制作用并且能抑制 RSV 诱导产生的炎症反应,其作用的主要有效成分为异荛草苷。夏超等^[26]研究发现,异荛草苷抑制 RSV 细胞内的复制过程,也可以抑制病毒的入胞过程,还可以在一定的程度上降低 RSV 的 L、F 和 P 蛋白对应的 mRNA 的表达,并且可以缓解病毒引起的炎症。朱秀珍等^[27]进一步研究发现,异荛草苷主要是在病毒感染后期,抑制 RSV 的复制和转录,从而减轻病毒对肺泡的损伤,改善病毒引起的肺泡壁增厚和炎性细胞渗出等。其初步作用机制是抑制与病毒复制晚期相关的 L 蛋白和 P 蛋白的 mRNA 表达。

1.1.2.2 西瑞香素 西瑞香素是一种双香豆素类衍生物,在菊科、芸香科、云实科、豆科以及瑞香科植物中均有发现,具有抗炎、抗真菌^[28]、抗肿瘤^[29]、抗病毒、抗焦虑等作用。Ho 等^[30]研究发现了哥王具有抗 RSV 的作用,其发挥抗 RSV 作用的有效成分为西瑞香素,西瑞香素在病毒感染早期只有轻微抑制作用,主要作用于复制周期的后期。

1.1.3 其他 ZHUANG 等^[31]研究发现从桃金娘中分离纯化得到华替尼酮 A,华替尼酮 A 可通过抑制活性氧(ROS)敏感性炎症信号来减轻 RSV 诱导的炎症反应。张凤梅等^[32]从败酱草中分离得到败酱多糖,经实验研究发现败酱多糖能抑制 RSV 的增殖。

1.2 单味中药

1.2.1 抑制 RSV 的吸附

1.2.1.1 葛根 葛根为豆科植物野葛的干燥根,习称野葛。现代研究表明,葛根具有解肌退热,透疹,生津止渴,升阳止泻的功效。葛根具有抗氧化自由基作用,抗心律失常的作用,降血脂、降血糖、降血压,预防骨质疏松的作用^[33]。LIN 等^[34]得到葛根的水提取物,通过斑块减少实验,以利巴韦林为对照,发现葛根能抑制 Hep-2 以及腺癌人类肺泡基底上皮细胞(A529)中 RSV 诱导的斑块的形成。加药时间实验结果显示,葛根主要作用于 RSV 感染的早期阶段,抑制 RSV 病毒的附着和内化。葛根在细胞未感染 RSV 时能诱导细胞产生 IFN- β ,但在细胞感染后这种作用消失。因此,葛根的作用机制还需进一步

验证。

1.2.1.2 肉桂 肉桂为樟科植物肉桂的干燥树皮。肉桂具有补火助阳,引火归元,散寒止痛,温经通脉的功效。现代研究表明,肉桂具有抗胃溃疡,扩张血管,抑菌、抗炎,抗氧化、抗肿瘤,防治糖尿病等作用,还具有镇静、解痉、解热、止咳祛痰,同时还能杀菌驱虫^[35-36]。YEH 等^[37]制备肉桂热水提取物。以利巴韦林为阳性对照,通过斑块减少实验,发现肉桂提取物在 Hep-2 细胞和 A529 细胞中能有效抑制 RSV 诱导的斑块的形成,且效果比利巴韦林好。肉桂主要作用于 RSV 感染的早期阶段,抑制病毒的附着和渗透,肉桂还可以通过形成合胞体,抑制 RSV 的 F 蛋白的表达,卫高等^[38]从肉桂中分离得到肉桂醛,通过蛋白免疫印迹法测定肉桂醛能够抗呼吸道合胞病毒与促凋亡蛋白半胱天冬氨酸蛋白水解酶-9(Caspase-9)和抑凋亡蛋白 p-蛋白激酶 B(Akt)表达有关。

1.2.2 抑制 RSV 的穿入

1.2.2.1 紫锥菊 紫锥菊是原产于北美和加拿大南部的一类松果菊属植物,主要活性成分是多糖及糖蛋白、烷基酰胺类化合物、咖啡酸类衍生物,具有抗菌消炎、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化和增强免疫的作用^[39]。Sharma 等^[40]研究发现紫锥菊制剂可抑制 RSV 诱导的 IL6 和 IL8 等促炎细胞因子的分泌,并对膜病毒有较强的杀毒活性。张美玲^[41]研究发现紫锥菊水溶性多糖具有抗 RSV 的作用,其机制可能是抑制病毒的穿入和影响功能蛋白的合成。

1.2.2.2 板蓝根 板蓝根为十字花科植物菘蓝的干燥根,具有清热解毒、凉血利咽的功效。现代研究表明,板蓝根具有抗病原微生物的作用,抗内毒素作用,抑制血小板凝集的作用,解毒作用,消肿、抗过敏作用^[42]。张李唯等^[43]得到板蓝根抗病毒的有效部位,通过噻唑蓝(MTT)比色法,发现板蓝根提取物可能在病毒传入和脱壳时抑制了 RSV 的入胞过程,也可能是药物诱导细胞产生了生物活性物质,能干扰病毒的复制,并对 RSV 的合成有持续的抑制作用。通过荧光定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)发现,板蓝根提取物能有效抑制 RSV-NS1 和 RSV-L 的 RNA 表达,这种作用发生在 RSV 感染的早期,但其确切机制还需进一步研究。杨洁等^[44]等制备了板蓝根提取物,采用体外细胞培养法,染料摄入法,发现板蓝根提取物在 Hela 细胞中有抗 RSV 的作

用。改变给药时间,发现感染前后给药均能发挥抗 RSV 的作用。

1.2.3 抑制 RSV 的复制

1.2.3.1 黄连 黄连为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根茎,具有清热燥湿、泻火解毒的功效。现代研究表明,黄连的药理作用为降糖作用,抗菌作用,抗氧化作用,抗炎作用,抗肿瘤作用,黄连还广泛应用于动脉粥样硬化、心律失常、血小板聚集、溃疡等疾病的治疗^[45-46]。BYEONG 等^[47]制备了黄连的水提物,通过体外实验证明了有效剂量的黄连水提物能抑制 Hep-2 细胞中 RSV 的复制,降低了 RSV 诱导的细胞死亡,这种针对 RSV 的抗病毒活性是通过在 Hep-2 细胞中诱导 I 型干扰素相关信号和抗病毒状态来实现的。通过体内实验,发现黄连水提物能显著降低肺病毒效价,而且小鼠肺匀浆中 RSV G 蛋白的 mRNA 转录水平显著降低。黄连提取物具有抗病毒和免疫调节作用可能是由于非洲防己碱或黄连中存在的其他已知或未知的活性化合物的累积效应。黄连抗 RSV 的确切机制还需进一步研究。

1.2.3.2 金银花 金银花为忍冬科植物忍冬的干燥花蕾或带初开的花,具有清热解毒,疏散风热的功效。金银花具有抗炎解热作用、抗菌抗病毒作用、保肝利胆作用、降血糖降血脂作用,还具有抗肿瘤、抗氧化、抗凝血作用,增强免疫作用^[48-50]。李美玉^[51]和张旋等^[52]制备得金银花提液,采用细胞病变抑制试验,噻唑蓝比色法测定细胞活性,结果显示,金银花水提液在人宫颈癌细胞(Hela)中对 RSV 有显著的抑制作用。金银花能直接灭活病毒,其机制可能是金银花中的某种化合物与 RSV 表面的特征性部位在体表结合;还能阻止病毒吸附,其机制可能是破坏 RSV 的纤突;同时能抑制病毒的生物合成,其机制可能是抑制病毒 RNA 复制或蛋白质合成,但不能阻止病毒侵入细胞,因此不能预防病毒感染。

1.2.4 其他 黄筱均^[53]研究发现,夏枯草提取物不仅能直接杀伤 RSV,并且能抑制 RSV 吸附阶段和生物合成阶段。李鑫等^[54]从龙胆中分离得到抗病毒有效部位 RG2-1,经实验研究发现 RG2-1 能直接灭活 RSV,抑制 RSV 的增殖并能预防 RSV 的感染。

1.3 中药复方 中医认为呼吸道合胞病毒为温邪,其病因属风温袭肺,热、郁、痰、瘀相互转化,造成热邪壅阻,肺气闭郁,兼挟痰瘀,大多为痰热闭肺

证^[55]。中医在治疗呼吸道合胞病毒感染时以清热、解郁、涤痰、化瘀为主,因此中药复方主要从清热解毒,清肺化痰、止咳平喘,活血化瘀,益气解毒等方面治疗呼吸道合胞病毒感染。

1.3.1 清热解毒 双黄连具有解热抗炎^[56]、抗菌、抗病毒、增强免疫力等作用^[57]。谢志鸿等^[58]在临床应用双黄连雾化吸入治疗 RSV 所致的急性下呼吸道感染,临床治疗有效率高于病毒唑对照组 85.47%,T 淋巴细胞亚群变化明显优于对照组。杨洁等^[59]研究发现双黄连颗粒具有抗 RSV 的作用,其作用机制可能是直接抑制病毒复制,也可能仅是保护细胞,或者两者兼有。

热毒宁具有抗炎、抗菌、抗病毒、解热镇痛、增强免疫的作用^[60]。李咏梅^[61]应用热毒宁治疗 RSV 引起的上呼吸道感染患儿 240 例,总有效率 94.30%,优于病毒唑对照组。卢协勤等^[62]研究发现,热毒宁能明显的抑制 RSV 诱导的哮喘小鼠的气道炎症,降低气道高反应。蓝丹等^[63]研究发现,热毒宁对 RSV 有直接杀伤作用,能抑制 RSV 对宿主细胞的吸附和穿入,还能部分抑制 RSV 在细胞内的增殖,其作用机制是抑制 RSV 诱导的支气管上皮细胞 TSLP 的分泌。

1.3.2 清肺化痰、止咳平喘 清肺口服液具有解热、抗炎、抑菌的药理作用^[64-65]。陈英辉^[66]应用清肺口服液治疗 RSV 肺炎患儿 82 例,与常规治疗对照组相比退热、止咳、痰壅消失、肺部湿啰音消失时间明显减少。范奕熲等^[67]研究发现,清肺口服液通过提高 STAT5 和 IL-10 的表达水平,发挥 Treg 细胞的抗炎作用,同时纠正 RSV 感染引起的 T 细胞亚群失衡。

定喘汤具有平喘、松弛气管平滑肌、镇咳等作用^[68]。王雪峰等^[69]对定喘汤及其宣降清拆方进行研究,发现宣、清法可以抑制 RSV 在细胞内的增殖,有较好的预防细胞感染的作用。LI 等^[70]研究发现定喘汤表现出显著的抗病毒和抗炎作用,通过下调 TLR4 和 NF- κ B mRNA 的表达,减少血清和肺组织中的 Eotaxin,白细胞介素-4(IL-4)和 γ -干扰素(IFN- γ),抑制肺炎,降低肺病毒载量,抑制 RSV 诱导的炎症。崔振泽等^[71]研究发现定喘汤通过下调胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP),GATA3 mRNA 的表达,抑制辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)相关细胞因子分泌,阻碍 Th2 免疫反应优势应答,从而起到抗

RSV 病毒的作用。

1.3.3 活血化痰 闫田玉^[72]应用活血化痰法治疗 RSV 肺炎 130 例,根据不同的病机辨证分为气滞血瘀、痰涎壅阻型,气血凝滞型,气滞血瘀、邪留肺胃型,邪犯静脉、热结津耗型,分别采用平喘 II 号、化痰汤、抗病毒 2 号和抗病毒 1 号治疗,疗效显著。许国英等^[73]研究发现,活血化痰药物治疗 RSV 肺炎的作用机制是解除毛细血管痉挛,降低毛细血管的通透性,防止血小板聚集,减轻红细胞瘀滞和白细胞栓塞。

1.3.4 益气解毒 刘浩^[74]应用宣肺解毒汤治疗 RSV 肺炎患儿 66 例,与利巴韦林组相比,总有效率和治愈率均明显提高,且症状、体征消退和住院时间缩短。

2 生物药物

2.1 单克隆抗体

2.1.1 帕利珠单抗 帕利珠单抗是一种人源化的 IgG1 单克隆抗体,由美国国立卫生院开发的小鼠单克隆抗体的补体决定区组成,并利用重组脱氧核糖核酸(DNA)技术移植到人类 IgG1 单克隆抗体中,可以识别 RSV A 和 B 亚型的 F 蛋白抗原位点 II,抑制 F 蛋白介导的细胞融合^[75]。研究表明,帕利珠单抗能抑制棉鼠下呼吸道 RSV 的复制^[76]。高危的婴幼儿在预防 RSV 时建议使用帕利珠单抗,其作用明显优于 SB209763,是唯一一种被批准由于高危儿童被动免疫的单抗^[77-79],但是需要反复多次注射,价格昂贵,且帕利珠单抗只有在预防性用药时才有效。2014 年,美国儿科学会(AAP)更新了关于帕利珠单抗预防的指南,日益限制其使用,取消了对妊娠 29 至 35 周末出生的儿童的常规给药,停止对任何慢性肺病和感染 RSV 的儿童预防性给药^[80]。目前,正在检测帕利珠单抗治疗 3 月龄以下婴幼儿由 RSV 引起的毛细支气管炎的疗效。

2.1.2 ALX-0171 ALX-0171 是一种用于婴幼儿 RSV 感染的新型治疗生物制剂。ALX-0171 是一种三聚体纳米体,它与 RSV-F 蛋白的抗原位点 II 上表位具有亚纳米级亲和力,并与帕利珠表位部分重叠。ALX-0171 与 F 蛋白融合后和融合前的构象结合,从而抑制与 F 蛋白结合相关的构象变化。Detalle 等^[81]研究表明,ALX-0171 在斑块减少和阻断 RSV 感染方面大大优于帕利珠单抗。体内研究表明,ALX-0171 非常有效的降低了鼻和肺的 RSV 的滴

度,经雾化直接将 ALX-0171 经肺和气道滴入是非常有效的给药方式,可以非常有效的抑制 RSV 的复制,最低剂量仅为 $3\ 801\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 也显示出抗病毒效果,雾化给药可能为 ALX-0171 治疗 RSV 感染患者提供主要的治疗优势。

2.1.3 REGN2222 REGN2222 是一种新的针对 RSV F 的人源免疫球蛋白(Ig)G₁ 单克隆抗体,在健康人体内具有良好的耐受性,其半衰期较典型的 IgG1 单克隆抗体长,具有较低的免疫原性,该蛋白用于预防而非治疗。研究表明,REGN2222 在抑制 RSV 与细胞融合方面比帕利珠单抗强 36 倍,在减少棉鼠肺和鼻病毒载量方面比帕利珠单抗强 10 ~ 40 倍^[82]。目前正在对妊娠 35 周出生的早产儿进行一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照临床实验,主要终点是预防与 RSV 相关的严重的下呼吸道感染,评估 REGN2222 治疗早产儿 RSV 感染的有效性和安全性^[83]。

2.2 核苷酸抑制剂 ALS-8176 是一种有活性的对抗 RSV 的胞嘧啶核苷类似物。DeVinconzo 等^[84]对接种 RSV 的健康成人分别给予 ALS-8176 和安慰剂,通过研究发现,ALS-8176 具有抑制病毒复制、降低临床疾病严重程度、和清除感染者病毒的能力,且 ALS-8176 可降低患者的病毒载量、病毒载量曲线下面积、病毒载量峰值和病毒脱落时间,与融合抑制剂相比,其降低病毒载量的作用更迅速。ALS-8176 的作用机制可能是在保护未感染呼吸道上皮细胞的同时,显著抑制已感染细胞内 RSV 的复制。ALS-8176 具有较高的耐药屏障,是 RSV 复制的有效抑制剂。

2.3 干扰素 干扰素是机体受到刺激后产生的一种糖蛋白,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节的作用^[85]。彭杰林^[86]应用雾化吸入干扰素 α -2b 治疗 RSV 肺炎,与对照组相比治疗的总有效率提高且病程缩短。 α -2b 能介导细胞内的信号传导,发挥抗病毒作用,并且能增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性,增强抗病毒效果。李雅慧等^[87]研究表明,雾化吸入干扰素 α -1b 可以有效的治疗 RSV 感染,其机制可能是干扰素 α -1b 可以提高肺巨噬细胞的吞噬和杀菌功能,促使肺泡巨噬细胞分泌炎症因子,增强肺部免疫;增强 I a 抗原的表达,提高抗原提呈功能。

2.4 丙种球蛋白 丙种球蛋白是一类具有抗体活性,并能与抗原特异性结合的球蛋白^[88]。汪无尽等^[89]应用丙种球蛋白辅助治疗新生儿 RSV 肺炎,

临床疗效显著。丙种球蛋白既可直接灭活 RSV,也可激活补体,还能诱发抗体依赖性细胞的活性,抑制 RSV 侵入和损害呼吸道黏膜,加快炎症消退。

3 化学药物

3.1 融合抑制剂

3.1.1 GS-5806 GS-5806 是一种新型的小分子 RSV 复制抑制剂,通过对抗病毒高通量筛选的 hit 进行化学优化而发现。PERRON 等^[90]研究发现,健康成人志愿者每天口服 1 次 GS-5806 进行 RSV 菌株 M37 的实验感染是安全的,耐受性良好,病毒滴度和疾病严重程度显著降低。GS-5806 在体外对 RSV 的 A 亚型和 B 亚型具有相似的抗病毒活性。GS-5806 在原发性 HAE 细胞中的 EC_{50} 为 0.37 nm,其抑制 RSV 进入宿主细胞,但不抑制 RSV 与宿主在细胞的结合。GS-5806 通过抑制病毒包膜与宿主细胞膜融合所必须的 F 蛋白的融合前后构象变化来阻断 RSV 进入宿主细胞。在 GS-5806 存在的前提下,选择的所有 RSV 变异仍然对帕利珠和利巴韦林敏感。目前正在 RSV 感染和急性上、下呼吸道 RSV 感染造血干细胞移植患者的多期 2b 临床中对 GS-5806 进行评估。

3.1.2 JNJ-2408068 ANDRIES 等^[91]研究发现 JNJ-2408068 是一种低分子量苯并咪唑衍生物。在体内试验中, $0.39 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ JNJ2408068 在病毒给药前或给药后 24 h 通过小液滴气雾剂仅给药 1 次,显著抑制了棉鼠肺中 A 和 B 亚型 RSV 菌株的复制,且无任何毒性证据。其对 RSV 的 EC_{50} 为 0.16 nm,比利巴韦林的活性强约 10 万倍。JNJ-2408068 最小保护剂量为 $0.39 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,比利巴韦林低 20 倍^[92]。JNJ-2408068 在感染早期抑制细胞-病毒融合,在复制末期抑制细胞-细胞融合,低温条件下的添加研究表明,JNJ-2408068 能与 RSV 的发夹前构象结合。培养了 2 个抗性突变体,在 F 基因中有单点突变(S398L 和 D486N)。JNJ-2408068 同时能降低细胞炎症因子 IL-6,IL-8 和调节活化正常 T 细胞表达和趋化因子(Rantes)水平,这种抑制作用是针对病毒感染的。

3.2 利巴韦林 利巴韦林是一种具有广谱抗病毒活性的合成鸟苷类似物。BEAUCOURT 等^[93]发现关于利巴韦林抗 RSV 的机制有多种报道,包括抑制肌苷单磷酸脱氢酶、抑制 RNA 依赖 RNA 聚合酶、抑制 RNA 的封闭以及增加 RSV 病毒的突变率。谢蒙

等^[94]研究发现,利巴韦林在抑制 RSV 复制的同时,能激活 Akt/NF- κ B 通路,增强 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 蛋白的表达,从而抑制 A549 细胞的早期凋亡。

4 讨论

呼吸道合胞病毒仍然是引起婴幼儿及易受呼吸道感染人群急性下呼吸道疾病的主要病原体,在早产儿及有潜在心脏和呼吸问题的儿童中尤其严重,在老年人和移植受者中也能引起显著地疾病。呼吸道合胞病毒通过接触口腔和鼻腔分泌物传播,导致终生反复感染。感染患者主要接受支气管扩张剂及黏液溶解剂的治疗,高危儿童也通过注射单克隆抗体来进行预防治疗。在 RSV 感染患者中,仍有很高的医疗需求未得到满足,目前尚无专门的抗病毒治疗方法,开发新的抗病毒药物的努力一直受到阻碍,因为人们认为需要在儿科患者人群中设置高安全性标准,而且缺乏特征明确的药物靶点。因此,研发新的有效的抗呼吸道合胞病毒药物十分紧迫。

我国中药资源丰富,中药在我国已经有几千年的使用历史,在防治疾病时发挥了重要作用。大量研究证明,中药在抗呼吸道病毒方面显示出显著地疗效,尤其是清热类中药,除直接杀灭病毒、抑制病毒复制外,还能有效阻止病毒复制,并能双向调节人体免疫系统,发挥间接抗病毒作用^[95]。但现在对中药抗呼吸道合胞病毒的研究多集中在单味中药,且作用机制尚不十分明确。因此,未来应着重从以下几个方面入手:①进一步研究中药抗呼吸道合胞病毒的作用机制,清楚其可能阻断的通路。②以中医基础理论为指导,加强对中药复方抗呼吸道合胞病毒的研究,注重研究各味药如何发挥协同作用,体现中医辨证论治的特点。③改变剂型,使药物能更好更迅速的发挥作用,最好能达到靶向治疗。

近年来,除了利巴韦林和帕利珠单抗,研究者们也在努力研发新的抗呼吸道合胞病毒的生物药物和化学药物,已经有重大的突破,克隆和反向遗传学技术以及改进的免疫学方法扩展了传统的病毒学方法,并揭示了 RSV 复制、生物学和宿主反应等的复杂问题。但是,至今仍然没有有效的抗 RSV 药物,很多药物在动物模型中显示出良好的病理作用,但无法进行临床研究,因此还需要进一步扩大对呼吸道合胞病毒有效干预方法的研发,比如研发新的 DNA 疫苗、亚单位疫苗、纳米疫苗,为了提高抗 RSV 的效果,抑制耐药株的出现,还可以研究具有协同作用的联合

抑制剂。以目前的科学研究和发展速度,以及随着科学、商业和规划建议的实施,在不久的将来一定会对 RSV 有一个有效的诊断、预防和治疗方案。

[参考文献]

[1] NAIR H, NOKES D J, GESSNER B D, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725):1545-1555.

[2] SHAY D K, HOLMAN R C, NEWMAN R D, et al. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996 [J]. *JAMA*, 1999, 282:1440-1446.

[3] WALSH E E, FALSEY A R. Respiratory syncytial virus infection in adult populations [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2012, 12(2):98-102.

[4] CAMPBELL A P, CHIEN J W, KUYPERS J, et al. Respiratory virus pneumonia after hematopoietic cell transplantation (HCT): associations between viral load in bronchoalveolar lavage samples, viral RNA detection in serum samples, and clinical outcomes of HCT [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(9):1404-1413.

[5] 夏清,胥亚福,李毅,等. 儿童呼吸道合胞病毒感染 T 细胞亚群变化 [J]. *实用预防医学*, 2013, 20(11):1383-1384.

[6] 王雪峰,王思源,岳志军,等. 3 种治法对 RSV 诱导的肺炎小鼠炎性细胞因子的表达及 TLR-4/NF- κ B 信号通路调控研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(3):385-387.

[7] XU X D, ZHENG J W, ZHENG K, et al. Respiratory syncytial virus NS1 protein degrades STAT2 by inducing SOCS1 expression [J]. *Intervirology*, 2014, 57(2):65-73.

[8] 翟松会,王峥. 呼吸道合胞病毒蛋白变异与免疫逃逸研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(12):961-963.

[9] 殷晓霞,温翠玲,刘建华,等. 呼吸道合胞病毒感染相关性哮喘的发病机制研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(9):1940-1942.

[10] RALSTON S L, LIEBERTHAL A S, MEISSNER H C, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5):e1474-e1502.

[11] 苏建友,孙宝兰,沈荣春,等. 南通地区 2014 年急性下呼吸道感染儿童常见病毒病原学分析 [J]. *交通医学*, 2015, 29(5):450-453.

[12] DAPAT C, OSHITANI H. Novel insights into human respiratory syncytial virus-host factor interactions through

integrated proteomics and transcriptomics analysis [J]. *Expert Rev Anti infect Ther*, 2016, 14(3):285-297.

[13] 王玉洁,陈苇,李浩,等. 白藜芦醇的主要功能及其在畜禽生产的应用前景 [J]. *湖南畜牧兽医*, 2018, 40(2):50-51.

[14] 肖林霞,卢其能,李润根. 白藜芦醇的研究进展 [J]. *现代农业科技*, 2015, 44(24):264-265.

[15] 王强,修成奎,雷燕,等. 白藜芦醇延缓心肌微血管内皮细胞衰老的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19):145-152.

[16] 刘海梅,闫福曼,徐进文,等. 白藜芦醇调节 TRPC1/STIM1 介导的 SOCC 抗动脉粥样硬化机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4):96-102.

[17] XIE X H, ZANG N A, LI S M, et al. Resveratrol Inhibits respiratory syncytial virus-induced IL-6 production, decreases viral replication, and downregulates TRIF expression in airway epithelial cells [J]. *Inflammation*, 2012, 35(4):1392-1401.

[18] ZANG N, LI S M, LI W, et al. Resveratrol suppresses persistent airway inflammation and hyperresponsiveness might partially via nerve growth factor in respiratory syncytial virus-infected mice [J]. *Int immunopharmacol*, 2015, 28(1):121-128.

[19] LIU T T, ZANG N, ZHOU N, et al. Resveratrol inhibits the TRIF-dependent pathway by upregulating sterile alpha and armadillo motif protein, contributing to anti-inflammatory effects after respiratory syncytial virus infection [J]. *J Virol*, 2014, 88(8):4229-4236.

[20] 卢文颖. 黄芩苷药理作用研究进展 [J]. *科学技术创新*, 2017, 21(22):66-67.

[21] 张沛,彭洪军,高春林,等. 黄芩苷对呼吸道合胞病毒感染大鼠 I 型干扰素及 SOCS1/3 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1):328-332.

[22] 詹铀超,秦笙,陈富. 黄芩苷抗呼吸道合胞病作用的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(14):1907-1909.

[23] 施恒飞. 黄芩苷抗呼吸道合胞病毒感染作用研究 [D]. 南京:南京大学, 2016.

[24] 张良,张玉奎,戴荣继,等. 射干叶中黄酮碳苷类化合物的药理作用研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22(4):728-730.

[25] CHEN L F, ZHONG Y L, LUO D, et al. Antiviral activity of ethanol extract of *Lophatherum gracile* against respiratory syncytial virus infection. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: org/10.1016/j.jep. 2018. 10. 036.

[26] 夏超,朱秀珍,申文伟,等. 异荭草苷抗呼吸道合胞病毒的活性研究 [C]//中国化学会第十届全国天然有

- 机化学学术会议论文集——第三分会场:天然产物合成生物学、化学生物学及新技术,广州,2014:96.
- [27] 朱秀珍,申文伟,龚翠莹,等. 异荛草苷体内抗呼吸道合胞病毒活性研究[J]. 中山大学学报:医学科学版,2015,36(3):352-359.
- [28] 张立,喻文进,刘慧琼,等. 西瑞香素抗炎抑菌作用的初步实验研究[J]. 中医药导报,2012,18(6):72-73.
- [29] 杨振宇,郭薇,吴东媛,等. 了哥王中西瑞香素的提取分离及抗肿瘤作用研究[J]. 天然产物研究与开发,2008,20(3):522-526.
- [30] HO W S, XUE J Y, SUN S M, et al. Antiviral activity of daphnoretin isolated from *Wikstroemia indica* [J]. *Phytother Res*, 2009, 24(5):657-661.
- [31] ZHUANG L, CHEN L F, ZHANG Y B, et al. Watsonianone a from *Rhodomyrtus tomentosa* Fruit attenuate respiratory-syncytial-virus-induced inflammation *in vitro* [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(17):3481-3489.
- [32] 张凤梅,刘璐,李鑫,等. 败酱草多糖提取、纯化、鉴定及其体外抗 RSV 作用研究[J]. 中药材,2018,31(12):1879-1881.
- [33] 赖建有,李兴波. 葛根的化学成分和药理作用和用途[J]. 农业与技术,2018,38(20):36.
- [34] LIN T J, YE H C F, WANG K C, et al. Water extract of *Pueraria lobata* Ohwi has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29(12):651-657.
- [35] 李艳,苗明三. 肉桂的化学、药理及应用特点[J]. 中医学报,2015,30(9):1335-1337.
- [36] 夏天卫,周国威,姚晨,等. 桂枝及肉桂治痹的中医认识与现代药学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):218-226.
- [37] YE H C F, CHANG J S, WANG K C, et al. Water extract of *Cinnamomum cassia* Blume inhibited human respiratory syncytial virus by preventing viral attachment, internalization, and syncytium formation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2):321-326.
- [38] 卫高,代立娟,宋英杰. 肉桂醛对呼吸道合胞病毒感染宿主 HeLa 细胞 Caspase-9 和 p-AKT 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(9):2220-2222.
- [39] 付石军,郭时金,张志美,等. 紫锥菊的药理作用及其在动物生产中的应用[J]. 中国饲料,2013,24(7):28-31.
- [40] SHARMA M, ANDERSON S A, SCHOOP R, et al. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized *Echinacea*, a potent antiviral herbal extract [J]. *Antiviral Res*, 2009, 83(2):165-170.
- [41] 张美玲. 基于 CPE 方法的紫锥菊水溶性多糖和咖啡酰酒石酸成分的提取分离和抗病毒活性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
- [42] 黄家娣. 板蓝根化学成分和药理作用综述[J]. 中国现代药物应用,2009,3(15):197-198.
- [43] 张李唯,何立巍,张军峰,等. 板蓝根提取物体外抗呼吸道合胞病毒机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(5):1007-1011.
- [44] 杨洁,刘萍,武晓玉. 5种中药提取物体外抗病毒药理学研究[J]. 军医进修学院学报,2007,28(5):375-376.
- [45] 盖晓红,刘素香,任涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(20):4919-4927.
- [46] 邱艳萍. 黄连化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医临床研究,2018,10(22):141-143.
- [47] BYEONG H L, KIRAMAGE C, MD B U, et al. *Coptidis Rhizoma* extract inhibits replication of respiratory syncytial virus *in vitro* and *in vivo* by inducing antiviral state[J]. *J Microbiol*, 2017, 55(6):488-498.
- [48] 刘玉峰,李鲁盼,马海燕,等. 金银花化学成分及药理作用的研究进展[J]. 辽宁大学学报:自然科学版,2018,45(3):255-262.
- [49] 吴娇,王聪,于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):225-234.
- [50] 吴娇,王聪,于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):225-234.
- [51] 李美玉. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒的作用研究[J]. 热带医学杂志,2010,10(4):420-422.
- [52] 张旋,郑明星,朱志兵,等. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 新中医,2014,46(6):204-206.
- [53] 黄筱钧. 夏枯草体外对呼吸道合胞病毒的抑制作用[J]. 中国老年学杂志,2016,36(12):2840-2842.
- [54] 李鑫,李洪源,谢志平,等. 龙胆抗病毒有效部位 RG2-1 体外抗 RSV 作用的实验研究[J]. 疾病控制杂志,2007,12(2):154-156.
- [55] 汪受传,艾军,赵霞. 小儿肺炎从热、郁、痰、瘀论治研究[J]. 中国中西医结合儿科学,2009,1(1):29-32.
- [56] 温馨,江耀伦,陈素珍,等. 双黄连药理作用及其在家禽疫病防控的应用[J]. 养禽与禽病防治,2017,36(6):7-9.
- [57] 郭洁,宋殿荣. 双黄连的药理作用和临床应用及不良反应研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(21):161-163.
- [58] 谢志鸿,秦铁林. 双黄连雾化吸入治疗呼吸道合胞病毒所致急性下呼吸道感染[J]. 内蒙古中医药,2017,

- 36(1):54.
- [59] 杨洁,刘萍.双黄连颗粒体外抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J].中国药业,2007,16(23):7-8.
- [60] 陈文君,李可欣,廖国咏.热毒宁注射液的药理作用与临床应用及不良反应分析[J].中国药物经济学,2018,13(5):28-30.
- [61] 李咏梅.热毒宁和利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果比较[J].中国现代药物应用,2013,7(9):1-2.
- [62] 卢协勤,杜强,高天明,等.热毒宁对呼吸道合胞病毒感染哮喘模型小鼠的影响[J].药学与临床研究,2014,22(6):499-501.
- [63] 蓝丹,檀卫平,陈环,等.热毒宁对 RSV 感染人支气管上皮细胞分泌 TSLP 的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2011,32(2):203-207,212.
- [64] 陈会丛,杨海润,杜莹洁,等.同仁堂儿童清肺口服液解热、抗炎、抑菌作用研究[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4291-4294.
- [65] 邹亚,郭盛,景晓平,等.清肺口服液通过 ERK1/2 通路调控 RSV 所致呼吸道炎症损伤的机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):86-91.
- [66] 陈英辉.清肺口服液治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的临床观察[J].中国卫生标准管理,2015,6(10):249-250.
- [67] 范奕熒,袁斌,郑海涛.清肺口服液含药血清对 RSV 感染人支气管上皮细胞 STAT5 和 IL-10 的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(5):1151-1153.
- [68] 徐长化,孙江桥,李波,等.定喘汤及其拆方的药理作用[J].中国医院药学杂志,2002,22(4):10-12.
- [69] 王雪峰,吴振起,崔振泽.定喘汤及宣降清分解剂对 RSV 感染 Hela 细胞的实验研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2005,19(2):168.
- [70] LI L, YU C H, YING H Z, et al. Antiviral effects of modified Dingchuan decoction against respiratory syncytial virus infection *in vitro* and in an immunosuppressive mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(1):238-244.
- [71] 崔振泽,黄燕,刘明涛,等.定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠肺组织 TSLP、GATA3 表达的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5581-5583.
- [72] 阎田玉.呼吸道合胞病毒肺炎的活血化痰治疗[J].中国医刊,1999,49(11):24-25.
- [73] 许国英,赵惠芬,龚明敏,等.活血化痰为主治疗呼吸道合胞病毒肺炎[J].中医杂志,1991,13(9):34-35.
- [74] 刘浩.益气解毒法治疗小儿合胞病毒肺炎 36 例疗效观察[J].新中医,2005,37(5):28-29.
- [75] JOHNSON S, OLIVER C, PRINCE G A, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent *in vitro* and *in vivo* activity against respiratory syncytial virus [J]. J Infect Dis, 1997, 176(5):1215-1224.
- [76] MICHAEL L F, VEENA R K, RAM Y, et al. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10 (10): 2789-2794.
- [77] NULL D, BIMLE C, WEISMAN L, et al. a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants [J]. Pediatrics, 1998, 102 (3): 531-537.
- [78] FELTES T F, CABALKA A K, Meissner H C, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease [J]. J Pediatr, 2003, 143(4):532-540.
- [79] JOHNSON S, GRIEGO S D, PFARR D S, et al. A direct comparison of the activities of two humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibodies: MEDI-493 and RSHZ19 [J]. J Infect Dis, 1999, 180(1):35-40.
- [80] BLAKE S M, TANAKA D, BENDZ L, et al. Evaluation of the financial and health burden of infants at risk for respiratory syncytial virus [J]. Adv Neonatal Care, 2017, 17(4):292-298.
- [81] DETALLE L, STOHR T, PALOMO C, et al. Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection [J]. Antimicrob Agents chemother, 2015, 60(1):6-13.
- [82] SIVAPALASINGAM S, CABALLERO-PEREZ D, HOUGHTON M, et al. Phase 1 study evaluating safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of REGN2222 in healthy adults: a new human monoclonal RSV-F antibody for RSV prevention [J]. Open Forum Infect Dis, 2015, doi: org/10. 1093/ofid/ofv133. 628.
- [83] REICHERT J M. Antibodies to watch in 2016 [J]. MAbs, 2016, 8(2):197-204.
- [84] 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.
- [85] 王丹丹,史长松.干扰素生物学作用及雾化治疗研究进展[J].现代临床医学,2018,44(6):474-476.
- [86] 彭杰林.雾化吸入干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的临床研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A2):217,219.

- [87] 李雅慧,张国成,许东亮.雾化吸入干扰素 α -1b 对呼吸道合胞病毒治疗的实验研究[J].西北国防医学杂志,2010,31(3):203-205.
- [88] 徐洋.丙种球蛋白及其应用[J].贵州医药,2005,30(9):97.
- [89] 汪无尽,李文娟,梅家平,等.丙种球蛋白辅助治疗新生儿 RSV 肺炎的疗效及对免疫功能的影响观察[J].中国现代药物应用,2019,13(1):6-8.
- [90] PERRON M, STRAY K, KINKADE A, et al. GS-5806 inhibits a broad range of respiratory syncytial virus clinical isolates by blocking the virus-cell fusion process [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60 (3): 1264-1273.
- [91] ANDRIES K, MOEREMANS M, GEVERS T, et al. Substituted benzimidazoles with nanomolar activity against respiratory syncytial virus [J]. *Antiviral Res*, 2003,60(3):209-219.
- [92] WYDE P R, CHETTY S N, TIMMERMAN P, et al. Short duration aerosols of JNJ 2408068 (R170591) administered prophylactically or therapeutically protect cotton rats from experimental respiratory syncytial virus infection[J]. *Antiviral Res*, 2003,60(3):221-231.
- [93] BEAUCOURT S, VIGNUZZI M. Ribavirin: a drug active against many viruses with multiple effects on virus replication and propagation. Molecular basis of ribavirin resistance[J]. *Curr Opin Virol*, 2014,8:10-15.
- [94] 谢蒙,李维禧,杨璞,等.利巴韦林抑制呼吸道合胞病毒诱导的 A549 细胞凋亡[J].武汉大学学报:医学版,2016,37(3):377-380,444.
- [95] 邢世华,李晓波.清热解毒类中药抗病毒活性及作用机制研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(4):464-468.

[责任编辑 周冰冰]