

• 综述 •

## 人偏肺病毒疫苗研究进展

辛亮<sup>1,2</sup>, 张岭<sup>1,2</sup>, 杨克俭<sup>2\*</sup><sup>1</sup>北京安百胜生物科技有限公司, 北京 100176; <sup>2</sup>江苏瑞科生物技术股份有限公司, 江苏 泰州 225300

**[摘要]** 人偏肺病毒(human metapneumovirus, hMPV)属肺炎病毒科偏肺病毒属, 2001年首次发现于荷兰。hMPV能够反复感染婴幼儿、老年人和免疫功能低下人群, 是引起严重急性下呼吸道感染的主要病原体之一。hMPV在全球范围内分布广泛, 造成极大的社会负担。目前全球尚无获批上市的hMPV预防性疫苗, 临床多为对症治疗。疫苗是预防hMPV感染、传播和避免严重感染症状的重要手段。近年来, 国内外在hMPV疫苗研究中取得多项进展, 多款疫苗进入临床研究阶段, 处于临床前阶段的研究众多。文章阐述hMPV的病毒学特性、流行病学特征和感染宿主细胞的分子机制, 详细介绍处于临床研究阶段hMPV疫苗的最新研究进展, 并从不同技术路线角度介绍临床前阶段hMPV疫苗研发的推进情况, 以期为hMPV疫苗的加速开发提供参考。

**[关键词]** 人偏肺病毒; 疫苗; 技术路线**[中图分类号]** R392-33**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2025)09-1362-08**doi:** 10.7655/NYDXBNSN241088

## Research progress of human metapneumovirus vaccines

XIN Liang<sup>1,2</sup>, ZHANG Ling<sup>1,2</sup>, YANG Kejian<sup>2\*</sup><sup>1</sup>Beijing Abzymo Biosciences Co., Ltd, Beijing 100176; <sup>2</sup>Jiangsu Recbio Technology Co., Ltd, Taizhou 225300, China

**[Abstract]** Human metapneumovirus (hMPV) belongs to the genus *Metapneumovirus* of the family *Pneumoviridae*. It was first discovered in the Netherlands in 2001. hMPV can cause repeated infections in infants, the elderly and immunocompromised population, which is one of the major pathogens causing severe acute lower respiratory tract infections. hMPV has spread across the world, becoming a serious public health and financial burden. Vaccination is supposed to be one of the most important approaches to prevent the hMPV infection and transmission as well as to reduce the severeness of symptoms. Up to now, there is no approved hMPV preventive vaccine, and most clinical treatments are limited to symptomatic reduction. In recent years, significant progress has been made in the research on hMPV vaccines. Many vaccines have entered the clinical research stage, and there are also numerous studies in the preclinical stage. This review discusses the virological characteristics, epidemiological features and molecular mechanisms of the hMPV infection of host cells, introduces the latest clinical development of hMPV vaccines, and presents the preclinical research and development of the hMPV vaccine from the perspective of different technical strategies, hopefully providing references to accelerate the hMPV vaccine development.

**[Key words]** human metapneumovirus; vaccine; technical strategies

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(09): 1362-1369]

人偏肺病毒(human metapneumovirus, hMPV)是于2001年分离自呼吸道感染住院儿童鼻咽部分泌物的一种人类呼吸道病原体, 据报道该病毒自1950年以来在世界各地持续传播, 是常见的呼吸道病原体

**[基金项目]** 江苏省科技计划专项资金(BE2023604); 南京医科大学国家疫苗研发创新平台项目

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: yangkejian@recbio.cn (ORCID: 0009-0006-6706-8781)

之一<sup>[1-2]</sup>。hMPV的主要感染人群是儿童和老年人, 成人和免疫功能低下人群也会感染, 临床特征既包括轻微的呼吸道感染, 也包括危及生命的严重细支气管炎和肺炎, 发病机制未完全清楚<sup>[2]</sup>。目前, 尚无针对hMPV的疫苗和特效药物上市, 多为对症治疗。

### 1 hMPV的病毒学和流行病学

hMPV属副黏病毒科肺炎病毒亚科偏肺病毒

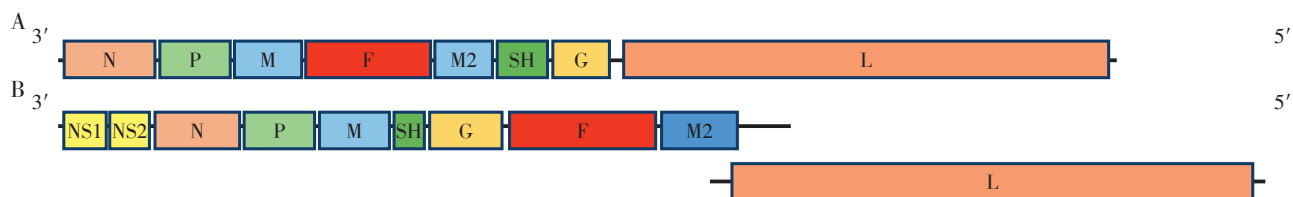
属,与人呼吸道合胞病毒(human respiratory syncytial virus, RSV)属相同亚科不同属。hMPV为单股负链RNA病毒,病毒颗粒平均直径约为200 nm,病毒RNA与核蛋白紧密结合,表面糖蛋白F、G和SH形成13~17 nm的刺突<sup>[3]</sup>。根据G或F的序列,hMPV可分为A型和B型,并可细分为A1、A2、B1、B2 4个亚型。流行病学调查表明,不同型别hMPV可在同一地区同时传播,并且优势型别在1~3年内会发生变化<sup>[4]</sup>。仓鼠和非人灵长类动物的交叉中和抗体检测和比较结果显示,hMPVA型和B型的抗原性高度相关<sup>[5-6]</sup>。

由hMPV感染引起的最主要临床症状是上和/或下呼吸道感染,以下呼吸道感染最为常见,而且下呼吸道感染会加重肺炎、细支气管炎和急性哮喘<sup>[7]</sup>。据调查,1%的5岁以下儿童急性下呼吸道感染相关死亡归因于hMPV<sup>[8]</sup>。2018年,全球5岁以下儿童中约有1 420万例发生hMPV相关急性呼吸道感染,64.3万例住院,1.61万例死亡<sup>[8]</sup>。hMPV的第2个主要感染人群是老年人,特别是虚弱、免疫抑制或患慢性心肺疾病的住院老年人。据报道,感染hMPV的老年患者中有40%发生肺炎<sup>[9]</sup>。2009—2019年,引起我国急性呼吸道感染的病毒中,hMPV排名第8,阳性率为4.1%。数据回归分析发现,hMPV和RSV的阳性率均呈现儿童-老年人模型,

这与以往研究一致<sup>[10]</sup>。hMPV与RSV、副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)、冠状病毒、甲型和乙型流感病毒等其他呼吸道病原体存在共同感染情况<sup>[11]</sup>。hMPV较RSV流行高峰晚1~2个月。2023年春季,美国不同地区各类实验室自愿送检样本中,hMPV检出率出现明显高峰,约为20%,与RSV峰值接近<sup>[12]</sup>。

## 2 hMPV感染宿主细胞的机制

hMPV基因组RNA长约13 kb,除基因顺序和一些非结构基因的缺失,hMPV和RSV基因组非常相似(图1)<sup>[11]</sup>。hMPV基因组编码9个蛋白,N为核蛋白,P为核包膜磷酸化蛋白,M为非糖化基质蛋白,F为融合蛋白,M2-1为转录延长因子,M2-2为RNA合成调节因子,SH为小疏水表面蛋白,G为主要黏附蛋白,L为主要聚合酶亚单位。F、G和SH为病毒表面糖蛋白。hMPV与宿主细胞膜融合前,病毒表面糖蛋白与宿主细胞膜表面受体结合,但不是所有表面糖蛋白都是入胞必需的,G或SH缺失的突变体均可在仓鼠和非人灵长类动物模型中高效复制增殖,F可独立诱导融合,G和SH则不能,说明F在病毒感染中发挥关键作用。此外,RSV的F和G均可诱导中和抗体,而hMPV只有F能够诱导中和抗体<sup>[13]</sup>,表明hMPV F是疫苗和药物开发的重要靶点<sup>[14]</sup>。



A: Genomic organization of hMPV. B: Genomic organization of RSV.

图1 hMPV和RSV的基因组

Figure 1 Genomic organization of hMPV and RSV

在入胞过程中,F最初被翻译为无活性前体F<sub>0</sub>,经蛋白水解获得融合能力。蛋白酶识别切割RSV F<sub>0</sub>前体2次,但hMPV F<sub>0</sub>前体仅被切割1次<sup>[15]</sup>。hMPV F切割产生的F<sub>1</sub>和F<sub>2</sub>亚基通过二硫键保持共价连接。成熟的hMPV F是一种亚稳态融合前构象(prefusion, Pre)的F<sub>1</sub>+F<sub>2</sub>同源三聚体。接受激活信号后,高能状态的Pre F会发生三级结构重排,将F<sub>1</sub>亚基N端的疏水融合肽延伸并插入宿主细胞膜。然后,这种中间体自行收缩,拉近宿主细胞和病毒膜,发生膜融合,此时F呈高度稳定的融合后构象(postfusion, Post)<sup>[16]</sup>。

RSV和hMPV的F约有30%的序列同源性,至

少2个RSV F的抗原位点与hMPV F相同(Site III和Site IV),但诱导的抗体应答不同。人血清中RSV的中和活性主要是由Pre F特异性抗体介导的,而大多数hMPV的中和活性由Pre F和Post F抗体共同介导。RSV Pre F的免疫效果优于Post F,但hMPV Pre F是否优于Post F尚无结论。研究表明,在受感染或接种疫苗的人群和小鼠中,RSV Pre F特异性抗体更普遍,而hMPV Pre F特异性抗体水平低于Post F<sup>[17]</sup>。

## 3 临床阶段hMPV疫苗研究进展

目前,尚无hMPV疫苗上市<sup>[2]</sup>,现有6款疫苗进入临床阶段,分别为:RSV和hMPV联苗IVX-A12,

hMPV 和 PIV 3 型联苗 mRNA-1653, RSV 和 hMPV 联苗 mRNA-1365, RSV、hMPV 和 PIV 联苗 SP0256, RSV 和 hMPV 联苗 VXB-241, 以及减毒活疫苗 rHMPV-Pa。

### 3.1 IVX-A12

IVX-A12 的设计基于蛋白质双组分病毒样颗粒 (virus-like particle, VLP) I53-50, 两种 VLP 分别展示 RSV Pre F 抗原 (DS-Cav1) 和 hMPV Pre F 抗原<sup>[18]</sup>。IVX-A12 临床 I 期试验 (NCT05664334) 的主要目的是评估单次接种不同剂量和比例的两种 VLP, 以及含或不含 MF59® 的安全性和免疫原性, 受试人群为健康老年人。中期数据显示, 所有剂量组耐受性良好, 无论是否有佐剂, 均可诱导针对 RSV 和 hMPV 的免疫反应, 抗原间无免疫干扰。IVX-A12 诱导的 hMPV-A 和 hMPV-B 最高中和抗体几何平均滴度分别约为 3 300 assay units/mL 和 23 900 assay units/mL, 而安慰剂组分别约为 900 assay units/mL 和 11 500 assay units/mL。受试者将继续接受随访, 获得 6 个月的免疫原性数据<sup>[19]</sup>。II 期临床试验 (NCT05903183) 的目的为评估健康老年人接种单剂次含或不含 MF59® IVX-A12 的安全性和免疫原性, 并考察长期安全性和免疫持久性<sup>[20]</sup>。目前, 该试验结果尚未公布。

### 3.2 mRNA-1365

mRNA-1365 采用 mRNA 技术路线, 处于 I 期临床试验 (NCT05743881) 招募阶段, 主要考察安全性与免疫原性, 受试人群为 5~24 月龄婴儿, 目前尚未公布试验结果<sup>[21]</sup>。

### 3.3 SP0256

SP0256 是针对老年人设计的 mRNA 呼吸道病毒联合疫苗, 抗原主要包括 RSV、hMPV 和 PIV。目前, 该疫苗开展的 RSV 和 hMPV 联合疫苗的临床试验 (NCT06134648、NCT06237296 和 NCT06583031) 尚在进行中, 研究不同抗原剂量、脂质纳米颗粒组分和接种剂次等对安全性和有效性的影响<sup>[22-24]</sup>。

### 3.4 VXB-241

VXB-241 在抗原设计中将 I 型人类免疫缺陷病毒 gp41 蛋白七肽重复序列的 1 区和 2 区组成分子钳, 与重组病毒糖蛋白结合, 以代替 C 端跨膜/细胞质区, 形成包括病毒融合蛋白在内的六螺旋束, 从而将病毒糖蛋白三聚体限制于 Pre<sup>[25]</sup>。目前, 该疫苗已开展 I 期临床试验 (NCT06556147), 研究不同剂量抗原的安全性和免疫原性, 结果尚未公布。

### 3.5 其他

mRNA-1653 的抗原为野生型 hMPV mRNA。I

期临床试验 (NCT04144348 和 NCT03392389) 表明该疫苗在成年人和婴幼儿中耐受性良好, 中和抗体水平提高<sup>[26-27]</sup>。

有研究小组致力于开发 hMPV 减毒活疫苗, 首先构建了遗传稳定的减毒活疫苗骨架 rHMPV-SHs, 后将其中的 P 替换为禽偏肺病毒 (avian metapneumovirus, AMPV) 相应基因, 获得减毒活疫苗 rhMPV-Pa。但由于疫苗在 hMPV 血清阴性儿童中过度减毒, 研究终止 (NCT01109329)<sup>[28]</sup>。

## 4 临床前 hMPV 疫苗研究进展

目前已进入临床阶段的 hMPV 疫苗主要包括蛋白重组疫苗和 mRNA 疫苗, 另有一些相同技术路线的疫苗正在研发中, 其他技术路线研发的多款疫苗也在临床前研发阶段。这些疫苗均为潜在的候选疫苗。

### 4.1 hMPV 减毒活疫苗

基因敲除是构建减毒活疫苗的常见方法, 可以通过转染缺失部分片段的 hMPV cDNA 基因组构建 hMPV 减毒活病毒。在实验小鼠模型体内, 与野生型 rhMPV-WT 相比, 缺失 G 蛋白的突变体 rhMPV-ΔG 明显减毒, 无临床症状出现, 但可诱导中和抗体<sup>[29]</sup>。

不同 hMPV 毒株的体外融合性和体内致病表型具有一定差异, 所以遗传骨架的选择也是构建减毒活疫苗需要考虑的因素之一。Dubois 等<sup>[30]</sup>以不同患者来源的 hMPV 毒株为骨架构建 SH 或 G 缺失病毒。在细胞和人气道上皮模型中, 不同骨架突变体的感染能力和生长能力不同。在小鼠模型中, ΔSH-C-85473 对 hMPV 的攻击具有显著保护作用, 并可诱导对异源毒株的交叉保护, 是一种有希望的减毒活疫苗。

### 4.2 hMPV 重组蛋白疫苗

包膜病毒最具免疫原性的蛋白是表面膜蛋白, 决定了病毒的宿主细胞特异性, hMPV 的表面膜蛋白 F 在入胞过程中发挥关键作用, 并且序列保守, 被应用于多个重组蛋白候选疫苗的研究。

RSV 和 hMPV F 的序列和结构相似度很高, 以往研究发现, 添加二硫键可将 RSV 和 Bovine RSV F 稳定于 Pre 构象, 提高中和滴度, 尤其是引入单体间二硫键 (interprotomer disulfide bonds, IP-DS)。Stewart-Jones 等<sup>[31]</sup>将该设计应用于 hMPV, 构建了一系列突变体 (表 1, 序号 1~5)。小鼠免疫原性研究结果表明, 无论 Pre 或 Post 构象, 含 IP-DS 的突变体诱导的中和滴度更高。在恒河猴模型中, 含 IP-DS 突变的抗原免疫动物血清对 B2 亚型中和水平更高<sup>[31]</sup>。Ou 等<sup>[32]</sup>和 Kwong 等<sup>[33]</sup>继续以中和滴度最高的 Pre 构象

突变体 v3-B 为基础,通过加入更多 IP-DS 和其他突变提高免疫原性(表 1,序号 6~10)。比较突变体免疫小鼠的血清中和活性发现,含 3 个二硫键的突变体诱导高水平中和抗体,且无脯氨酸突变体诱导的抗体水平更高,v3-BΔ12DS454 诱导的小鼠中和抗体水平最高,具有成为候选疫苗的潜力<sup>[32-33]</sup>。

设计稳定的 hMPV Pre F 方案时,参考 RSV 的经验,首先,阻断弗林样蛋白酶有效切割,并增强蛋白表达。其次,添加二硫键、填充空腔和引入脯氨酸固定转折;此外,通过改变某些位点氨基酸的极性增强稳定性。基于以上策略设计单点和多点突变(表 2),比较表达量、聚集状态、热稳定性和免疫原性等,获得最佳突变体 DS-CavEs2,其与针对 Pre F 的

单克隆抗体 MPE8 的亲合程度未受影响,而且主要诱导融合前特异性抗体<sup>[15]</sup>。综上,具有稳定 Pre 结构的 DS-CavEs2 将有助于 hMPV 疫苗的研发。

hMPV F0 的激活仅需蛋白酶切割 1 次,而 RSV F0 要被切割 2 次。Bakkers 等<sup>[34]</sup>认为类似 RSV 的 2 次切割可能促进 hMPV F0 的激活,研究模拟分析 F0,确定第 2 切割位点。结果表明,2 次切割获得的稳定 hMPV Pre F 三聚体能够诱导高水平抗体和交叉中和抗体反应,几乎完全保护 hMPV 对棉鼠的攻击。高度稳定的双切割 hMPV Pre F 三聚体成为有吸引力的候选疫苗。

VLP 由病毒结构蛋白组成,保留真实病毒空间构象。虽然 VLP 缺失基因组,但可有效诱导体液和

表 1 突变体构建过程

Table 1 The construction process of mutants

No.	Mutants	Conformation	Disulfide bond mutation		Other mutations
			Intrapromoter	Interpromoter	
1	v1-B	PreF	A113C/A339C	-	T160F, I177L
2	v2-B	PreF	A113C/A339C	A120C/Q426C	T160F, I177L
3	v3-B	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C	-
4	v4-A/B*	PostF	60C/A63C**	182C/K188C**	A140C, A147C, K450C, S470C**
5	v5	PostF	60C/A63C	182C/K188C	A140C, A147C
6	v3-BΔ12	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C	Modify the F2-F1 link region, 89-112 GSGGSG, 185P
7	v3-BΔ12DS365	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C, T365C/Q455C	Modify the F2-F1 link region, 89-112 GSGGSG, 185P
8	v3-BΔ12DS454	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C, D454C/V458C	Modify the F2-F1 link region, 89-112 GSGGSG, 185P
9	v3-BΔ12DS365 3P	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C, T365C/Q455C	Modify the F2-F1 link region, 89-112 GSGGSG, 185P, with additional mutations E131P, R163P, and A459P
10	v3-BΔ12DS454 3P	PreF	A140C/A147C	V84C/A249C, D454C/V458C	Modify the F2-F1 link region, 89-112 GSGGSG, 185P, with additional mutations E131P, R163P, and A459P

\*: v4-A was derived from A1 NL1/00, and v4-B was derived from B2 CAN98-75, respectively. \*\*: Original design of v4 involved A140C-A147C, A63C-K188C, and K450C-S470C; cryo-EM defined model delineated 60C-A63C and 182C-K188C (with A140C, A147C, K450C, S470C).

表 2 DS-CavEs2 构建过程

Table 2 The construction process of DS-CavEs2

Name	Mutation	Advantage
BaseCon	A185P/H368N/Q100R/S101R	-
DSx2	Base Con+T127C/N153C/T365C/V463C	Expression level was increased, and thermostability was enhanced
DS-CavEs	DSx2+L219K/V231I	Expression level was higher than DSx2, and Tm was higher than BaseCon
MM-1H	DS-CavEs+L110C/N322C/N368H/	Expression level was decreased
MM-4H	MM-1H +A140C/A147	Expression level was close to MM-1H, and Tm was increased
DS-CavEs2	MM-4H +E453Q	Expression level was increased, with 1 L FreeStyle 293-F cells expressing 15.7 mg of Pre F, and Tm increased to 71.8 °C

细胞免疫反应。研究采用杆状病毒系统构建 hMPV F 和流感病毒 Matrix 1 的 VLP 能够诱导小鼠特异性体液和细胞免疫反应,具有一定保护作用<sup>[35]</sup>。另有研究将人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的 Gag 蛋白与 hMPV F 融合构建 VLP,在小鼠中,与 hMPV F 相比,hMPV-F-Gag VLP 的免疫原性更强,中和抗体水平更高。基于 VLP 技术的 hMPV 疫苗在动物模型研究中取得了一定进展,为疫苗的研发提供了新思路。

hMPV F 的大多数抗原位点同时存在于 Pre 和 Post,稳定的 Post F 也是可行的抗原。Pilaev 等<sup>[36]</sup>构建多个 hMPV Pre F 和 Post F 突变体(表 3),比较两种构象作为候选苗抗原的潜力。在小鼠模型中,铝佐剂组只有 T160N、A185P、A125C/I260C 和 454-HQWH-457 诱导产生了中和抗体,且水平接近,使用

病毒感染小鼠后均未检测到病毒滴度,研究认为,Pre F 的混合物与 Post F 相比未表现出明显优势<sup>[36]</sup>。

多数研究中的 F 为 Pre 和 Post 的混合物,为获得完全的 hMPV Post F 三聚体,55 °C 加热 F,使所有蛋白转化为 Post。热处理蛋白免疫小鼠产生的血清能够有效中和毒株,而且增强免疫后产生了稳定的 IgG1 和 IgG2a/2b 水平,平衡的 Th1/Th2 免疫应答。竞争分析显示,抗体靶向 hMPV F 的 Site III 和 IV<sup>[37]</sup>。研究发现了 hMPV F 的新特征,这可能为疫苗的研发提供新的重要信息。

#### 4.3 hMPV 重组载体疫苗

重组载体疫苗是将编码病原体有效免疫原的基因插入载体基因组中,载体进入宿主细胞后,表达大量抗原,诱导特异性 T 细胞反应,增强人体对疾病的免疫力。重组载体疫苗的研发对生物安全要

表 3 构建的突变体

Table 3 The mutations constructed

Mutant	Mutation strategy	Conformation
T160N	Cavity filling	Post conformation
A161N	Cavity filling	Likely in the Post state or a mixture of Pre and Post conformations
A185P	Potential stabilizing	Likely in the Post state or a mixture of Pre and Post conformations
A125C/I260C	Incorporation of disulfide bridges	Predominant Pre and less-abundant Post conformations
T127C/I260C	Incorporation of disulfide bridges	Likely in the predominant Pre conformation
454-HQWH-457	Reduction of negative charges	Predominant Pre and less-abundant Post conformations

求很高,通常选择非致病性或低致病性的病毒或细菌作为载体。hMPV 载体疫苗研究中涉及 PIV 和流感病毒等载体。

Chan 等<sup>[38]</sup>首先以 hMPV A2 型 CAN97-83 F 为抗原骨架,进行密码子优化和引入提高 Pre F 稳定性的突变,然后,插入 F 和 HN 基因替换 hPIV3 相应基因的 Bovine PIV3 载体,共获得 8 个重组子(表 4)。动物实验结果表明,重组子与野生型 hMPV 免疫仓鼠的中和抗体水平差异无统计学意义;攻毒实验中,重组子免疫动物的鼻甲中未检测到感染性 hMPV,但对肺部感染,突变体 3、6 和 7 无明显保护作用,其余突变体引发的保护作用明显。减毒且安全的 B/hPIV3-hMPV F 系列载体疫苗有可能成为潜在的候选疫苗<sup>[38]</sup>。

有研究以流感病毒为载体,将 hMPV F 基因插入 NS1 基因,构建重组子 rFLU-hMPV/F-NS。动物实验中,初次免疫和加强免疫 rFLU-hMPV/F-NS 均可诱导高水平抗体和细胞因子。rFLU-hMPV/F-NS 有

显著保护作用,小鼠肺组织病理变化轻,病毒滴度低。综上,rFLU-hMPV/F-NS 是一种很有前景的 hMPV 候选疫苗<sup>[39]</sup>。

#### 4.4 hMPV 嵌合疫苗

hMPV 和 RSV 的主要抗原均为 F,而且共享部分抗原位点,有些抗体已鉴定具有交叉中和能力。将 RSV F 的主要保护性位点移至 hMPV F 可产生携带两种病毒抗原位点的嵌合蛋白,同时诱导针对两种病毒的免疫反应。McLellan 等<sup>[40]</sup>设计了多个 RSV F 取代 hMPV F site  $\phi$  的蛋白,经亲和力和表达水平比较,筛选获得 Chimera 1 嵌合蛋白。然后优化 Chimera 1 的氨基酸,构建 RSV F 和 hMPV F 间盐桥,提高表达水平,并保持 Pre 表位的完整性。其次,参考 hMPV 重组蛋白抗原设计原则优化突变方案(表 5),进一步提高蛋白表达水平和热稳定性。获得的 DS-CavEsP 与 D25(RSV Pre F 特异性抗体)的亲和力和 RSV Pre F PRDM 相当,与 MPE8(hMPV/RSV 交叉反应抗体)的亲和力和 DS-CavEs2 相当,与

表4 B/hPIV3-hMPV F的突变设计  
Table 4 The mutation design of B/hPIV3-hMPV F

Mutant	Mutation position
1	Wildtype, hMPV CAN97-83 F
2	Codon-optimized(with no change in amino acid coding)
3	Codon-optimized(with no change in amino acid coding)
4	A modification of Mutant 3, in which the transmembrane and cytoplasmic tail domains of the hMPV F ORF were replaced with BPIV3 F
5	Based on Mutant 2, introduced mutations D185P/Q100R/S101R
6	Based on Mutant 3, introduced mutations D185P/Q100R/S101R
7	Based on Mutant 2, introduced mutations N46V/T160F
8	Based on Mutant 3, introduced mutations N46V/T160F

hMPV F Site III、V 或 I 特异性中和抗体的亲和力和 DS-CavEs2 相当<sup>[40]</sup>。

#### 4.5 hMPV 表位疫苗

以表位预测为代表的免疫信息学技术为疫苗研发提供了新思路,动态模拟和免疫模拟等也为疫苗设计提供了验证方法。从 F、G、SH、M 和 M2 中筛

选 CTL、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 B 细胞线性表位,分析其抗原性、潜在毒性、致敏性、与人源蛋白的同源性,以及不同亚型间的保守性。经计算,预测的疫苗可在人体内稳定存在,且与免疫受体紧密结合,具有诱导强烈体液和细胞免疫反应的潜力。构建多表位 mRNA 疫苗,免疫模拟表明该疫苗可作为预防

表5 DS-CavEsP 构建过程  
Table 5 The construction process of DS-CavEsP

Mutant	Mutation position
Chimera 1	MPV F 50-84; RSV F 59-96; MPV F 163-201; RSV F 193-229 MPV: Q100R; S101R; T127C/N153C; V231I; T365C/V463C RSV: N67I; S215P
DS- CavEsP	MPV F 50-84; RSV F 59-96; MPV F 163-201; RSV F 193-229 MPV: Q100R; S101R; T127C/N153C; V231I; T365C/V463C; L110C/N322C; A107P; L219K; E453Q RSV: N67I; L95R; S215P

hMPV 感染的候选疫苗<sup>[41]</sup>。

## 5 小结与展望

全球范围内 hMPV 感染的流行形势仍非常严峻,其主要优势亚型的转化并没有规律的循环模式。疫苗是公认的预防 hMPV 感染的有效措施,可以降低发病率、病死率,并且可有效降低病毒的传播,但目前仍未有 hMPV 疫苗上市。由于 hMPV 可反复引起呼吸道感染,难以形成持久免疫;易感人群复杂,包括儿童和老年人,感染风险、免疫水平和并发症等方面均存在明显差异,理论上需采取不同的疫苗设计策略;这些因素成为疫苗研发过程中的挑战。目前,国外已有多款 hMPV 疫苗进入临床试验阶段,多种技术路线设计的 hMPV 疫苗临床前研究也在快速推进中。我国国内尚无 hMPV 疫苗临床

试验注册,临床前阶段的研究正在逐步开展。同时,国外还有很多相关专利尚未进入中国,我国在该领域内的发展空间巨大。随着 hMPV 病毒学研究的深入,以及疫苗研发策略的不断拓展,包括抗原优化和结构改造、新佐剂应用等,hMPV 疫苗领域也即将迎来突破性进展。

#### 利益冲突声明:

虽然本研究的作者隶属北京安百胜生物科技有限公司和江苏瑞科生物技术股份有限公司,且受到公司资金的相关支持,但资助方未参与研究的设计,文献的收集分析和论文的撰写。所有作者均声明,除上述情况外,没有任何与本文相关的经济、个人或其他利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors of this study are affiliated with Beijing Abzymo Biosciences Co., Ltd. and Jiangsu Recbio Technology Co., Ltd., and the research was supported by funding from these compa-

nies. However, the funding organizations did not participate in the study design, literature collection and analysis, or the writing of the manuscript. All authors declare that there are no economic, personal, or other conflicts of interest related to this manuscript, except for the aforementioned.

#### 作者贡献声明:

辛亮负责构思文章的主题,进行文献检索与总结,设计文章整体框架,撰写大部分内容。张岭负责关键研究的分析,协助撰写部分背景和结论。杨克俭负责审阅文章,深度分析,协助修改文章的最终版本。

#### Author's Contributions:

XIN Liang conceived the topic of the article, conducted literature review and summary, designed the overall framework of the article, and wrote the majority of the content. ZHANG Ling analyzed key studies and contributed to writing parts of the background and conclusion sections. YANG Kejian reviewed the article, conducted in-depth analysis, and assisted in revising the final version of the manuscript.

#### [参考文献]

- [1] VAN DEN HOOGEN B G, DE JONG J C, GROEN J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease [J]. *Nat Med*, 2001, 7(6): 719-724
- [2] CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. What you should know about HMPV? [EB/OL]. [2024-11-25]. [https://en.chinacdc.cn/in-focus/202306/t20230630\\_267503.html](https://en.chinacdc.cn/in-focus/202306/t20230630_267503.html)
- [3] GÁLVEZ N M S, ANDRADE C A, PACHECO G A, et al. Host components that modulate the disease caused by hMPV[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 519
- [4] ZHOU Z, ZHANG P, CUI Y X, et al. Experiments investigating the competitive growth advantage of two different genotypes of human metapneumovirus: implications for the alternation of genotype prevalence[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2852
- [5] BALLEGEER M, SAELENS X. Cell-mediated responses to human metapneumovirus infection[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 542
- [6] SKIADOPOULOS M H, BIACCHESI S, BUCHHOLZ U J, et al. The two major human metapneumovirus genetic lineages are highly related antigenically, and the fusion (F) protein is a major contributor to this antigenic relatedness [J]. *J Virol*, 2004, 78(13): 6927-6937
- [7] UDDIN S, THOMAS M. Human metapneumovirus [EB/OL]. [2024-09-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560910/>
- [8] WANG X, LI Y, DELORIA-KNOLL M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(1): e33-e43
- [9] WATSON A, WILKINSON T M A. Respiratory viral infections in the elderly [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 1753466621995050
- [10] LI Z J, ZHANG H Y, REN L L, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5026
- [11] PANDA S, MOHAKUD N K, PENA L, et al. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 25: 45-52
- [12] HOWARD L. A little-known respiratory virus, hMPV, surged this spring. What you need to know [EB/OL]. [2024-08-28]. <https://health.ucdavis.edu/news/headlines/a-little-known-respiratory-virus-hmpv-surged-this-spring-what-you-need-to-know/2023/06>
- [13] GUO L, LI L, LIU L, et al. Neutralising antibodies against human metapneumovirus [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(9): e732-e744
- [14] MILLER R J, MOUSA J J. Structural basis for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus neutralization [J]. *Curr Opin Virol*, 2023, 61: 101337
- [15] HSIEH C L, RUSH S A, PALOMO C, et al. Structure-based design of prefusion-stabilized human metapneumovirus fusion proteins [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1299
- [16] RUSH S A, BRAR G, HSIEH C L, et al. Characterization of prefusion-F-specific antibodies elicited by natural infection with human metapneumovirus [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(12): 111399
- [17] HUANG J C, DIAZ D, MOUSA J J. Antibody epitopes of pneumovirus fusion proteins [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2778
- [18] FELDHAUS A, WOLF C, FIALA B, et al. A two-component VLP vaccine platform for the development of a bivalent vaccine against RSV and hMPV: 12th International RSV Symposium [C]. Northern Ireland: Wiley Blackwell, 2022
- [19] ICOSAVAX. Icosavax announces positive topline interim phase 1 results for bivalent VLP vaccine candidate IVX-A12 against RSV and hMPV in older adults [EB/OL]. (2023-05-22) [2024-12-04]. <https://ir.icosavax.com/node/7836/pdf>
- [20] ICOSAVAX. Icosavax initiates phase 2 trial of IVX-A12 against RSV and hMPV in older adults [EB/OL]. (2023-06-20) [2024-10-15]. <https://ir.icosavax.com/news-releases/news-release-details/icosavax-initiates-phase-2-trial-ivx-a12-against-rsv-and-hmpv>
- [21] MODERNA. Pediatric RSV + hMPV vaccine (mRNA -

- 1365) [EB/OL]. (2023-05-04) [2024-12-04]. [https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc\\_downloads/program\\_detail/2023/05/RSV-hMPV-05-04-23.pdf](https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_downloads/program_detail/2023/05/RSV-hMPV-05-04-23.pdf)
- [22] SANOFI. Study of the safety and immune response of an investigational mRNA vaccine for the prevention of respiratory syncytial virus and/or human metapneumovirus in participants aged 18 to 49 years and 60 years and older [EB/OL]. (2024-08-13) [2024-09-11]. <https://www.sanofistudies.com/us/en/listing/312907/study-of-the-safety>
- [23] SANOFI. Study of a respiratory syncytial virus/human metapneumovirus vaccine candidate [EB/OL]. (2024-08-14) [2024-09-11]. <https://www.sanofistudies.com/us/en/listing/312867/study-of-a-respiratory-2/>
- [24] SANOFI. Study to evaluate the safety and immune response of an investigational vaccine for the prevention of RSV (respiratory syncytial virus) and hMPV human metapneumovirus infection in participants aged 60 to 75 years [EB/OL]. (2024-10-09) [2024-09-03]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06583031>
- [25] WATTERSON D, WIJESUNDARA D K, MODHIRAN N, et al. Preclinical development of a molecular clamp-stabilised subunit vaccine for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(4): e1269
- [26] AUGUST A, SHAW C A, LEE H, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-based human metapneumovirus and parainfluenza virus type 3 combined vaccine in healthy adults [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(7): ofac206
- [27] SCHNYDER GHAMLOUSH S, ESSINK B, HU B, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-based hMPV/PIV3 combination vaccine in seropositive children [J]. *Pediatrics*, 2024, 153(6): e2023064748
- [28] KARRON R A, SAN MATEO J, WANIONEK K, et al. Evaluation of a live attenuated human metapneumovirus vaccine in adults and children [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(1): 86-89
- [29] VELAYUTHAM T S, IVANCIUC T, GAROFALO R P, et al. Role of human metapneumovirus glycoprotein G in modulation of immune responses [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 962925
- [30] DUBOIS J, PIZZORNO A, CAVANAGH M H, et al. Strain-dependent impact of G and SH deletions provide new insights for live-attenuated HMPV vaccine development [J]. *Vaccines*, 2019, 7(4): 164
- [31] STEWART-JONES G B E, GORMAN J, OU L, et al. Interprotomer disulfide-stabilized variants of the human metapneumovirus fusion glycoprotein induce high titer-neutralizing responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(39): e2106196118
- [32] OU L, CHEN S J, TENG I T, et al. Structure-based design of a single-chain triple-disulfide-stabilized fusion-glycoprotein trimer that elicits high-titer neutralizing responses against human metapneumovirus [J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(9): e1011584
- [33] KWONG P, JOYCE M G, ZHANG B, et al. Recombinant metapneumovirus F proteins and their use: US11027007 [P]. 2021-06-08
- [34] BAKKERS M J G, RITSCHER T, TIEMESSEN M, et al. Efficacious human metapneumovirus vaccine based on AI-guided engineering of a closed prefusion trimer [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6270
- [35] MA F L, CHEN A J, YAO L H, et al. Immunogenicity and protective efficacy of human metapneumovirus virus-like particles produced by a recombinant baculovirus in mice [J]. *Virus Res*, 2023, 336: 199215
- [36] PILAEV M, SHEN Y, CARBONNEAU J, et al. Evaluation of pre- and post-fusion human metapneumovirus F proteins as subunit vaccine candidates in mice [J]. *Vaccine*, 2020, 38(9): 2122-2127
- [37] HUANG J C, CHOPRA P, LIU L, et al. Structure, immunogenicity, and conformation-dependent receptor binding of the postfusion human metapneumovirus F protein [J]. *J Virol*, 2021, 95(18): e0059321
- [38] CHAN Y, SASMAL S, STUEBLER A, et al. Human metapneumovirus viral vector-based vaccines: WO2023102388 [P]. 2022-11-29
- [39] TIAN C Y, LEI G L, SUN F, et al. A chimeric influenza virus vaccine expressing fusion protein epitopes induces protection from human metapneumovirus challenge in mice [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1012873
- [40] MCLELLAN J, HSIEH C L. Prefusion-stabilized chimeric hMPV-RSV F proteins, WO2023288296 [P]. 2022-01-19
- [41] MA S Y, ZHU F, XU Y Z, et al. Development of a novel multi-epitope mRNA vaccine candidate to combat HMPV virus [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(3): 2293300

[收稿日期] 2024-10-16

(本文编辑: 陈汐敏)