

安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 异麦角甾昔对呼吸道合胞病毒复制过程的影响
作者： 刘威, 孙志阳, 曹新旺
网络首发日期： 2026-02-11
引用格式： 刘威, 孙志阳, 曹新旺. 异麦角甾昔对呼吸道合胞病毒复制过程的影响 [J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260210.1725.015>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

异麦角甾苷对呼吸道合胞病毒复制过程的影响

刘 威, 孙志阳, 曹新旺

(安徽医科大学生命科学院细胞生物学系, 合肥 230032)

摘要 目的 探究异麦角甾苷对呼吸道合胞病毒 (RSV) 复制过程的影响及其作用机制。**方法** 用 RSV 感染 HEp-2 细胞 (对照组), 再用异麦角甾苷处理 RSV 感染的细胞 (异麦角甾苷处理组)。利用实时荧光定量 PCR (qPCR) 技术, 分析 2 组中 RSV 融合蛋白 (F) 基因和基质蛋白(M)基因 mRNA 水平的差异; 运用病毒空斑实验测定 2 组病毒滴度, 以评估异麦角甾苷对病毒复制的抑制作用; 利用细胞转染和激光共聚焦成像实验测定形成的 RSV 包涵体数量, 以评估异麦角甾苷在 RSV 复制必需的包涵体形成过程中的作用。选取 18 只 7 周龄 BALB/c 雌鼠, 随机分为 3 组: 未感染 RSV 的对照组 ($n=6$)、RSV 感染组 ($n=6$) 以及 RSV 感染后给予异麦角甾苷治疗组 ($n=6$)。感染后第 5 天处死小鼠, 取肺组织进行病理学分析, 以评估异麦角甾苷对 RSV 感染所致小鼠肺组织损伤的疗效。**结果** 与对照组相比, 异麦角甾苷处理组 RSV F 基因 ($t=17.13, P<0.001$) 和 M 基因 ($t=18.22, P<0.001$) mRNA 水平降低, 病毒滴度 ($t=15.32, P<0.001$) 下降, RSV 包涵体数量降低 ($t=16.12, P<0.001$)。在 RSV 感染小鼠实验中, 与 RSV 感染组相比, 异麦角甾苷处理组小鼠肺部组织中炎症因子 *IL-4* ($t=14.76, P<0.01$) 与 *IL-6* ($t=21.13, P<0.001$) 以及 RSV F ($t=19.52, P<0.001$) 与 M ($t=18.76, P<0.001$) 基因 mRNA 水平降低, 由 RSV 感染引起的肺组织病理损伤减轻。**结论** 异麦角甾苷通过阻碍 RSV 包涵体的形成抑制 RSV 复制, 减轻了 RSV 感染诱导的小鼠肺组织损伤。

关键词 异麦角甾苷; 呼吸道合胞病毒; 包涵体; F 蛋白; M 蛋白; 炎症因子

中图分类号 R 373.1

文献标志码 A

Effect of isoacteoside on the replication respiratory syncytial virus

Liu Wei, Sun Zhiyang, Cao Xinwang

(Dept of Cell Biology, School of Life Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the effect of isoacteoside on the replication process of

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 91854120); 安徽省转化医学研究院科研基金项目 (编号: 2023zhyx-B16)

作者简介: 刘 威, 男, 硕士研究生;

曹新旺, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: caoxw@ahmu.edu.cn

respiratory syncytial virus (RSV) and its underlying mechanism. **Methods** RSV-infected HEp-2 cells (control group) were treated with isoacteoside (isoacteoside-treated group). Real-time quantitative PCR (qPCR) was used to analyze the mRNA expression levels of the RSV fusion protein (F) gene and matrix protein (M) gene in both groups. Viral titers were determined by plaque assay to assess the inhibitory effect of isoacteoside on viral replication. The number of RSV inclusion bodies formed was determined using cell transfection and laser confocal imaging to evaluate the role of isoacteoside in the formation of inclusion bodies required for RSV replication. 18 seven-week-old female BALB/c mice were randomly divided into three groups: uninfected control group ($n = 6$), RSV-infected group ($n = 6$), and RSV-infected group treated with isoacteoside ($n = 6$). 5 days after infection, the mice were euthanized and lung tissues were collected for pathological analysis to assess the therapeutic effects of isoacteoside on RSV-induced lung tissue injury. **Results** Compared to the control group, the isoacteoside-treated group exhibited the reduced mRNA levels of the RSV F gene ($t = 17.13, P < 0.001$) and M gene ($t = 18.22, P < 0.001$), as well as a decrease in viral titer ($t = 15.32, P < 0.001$). The number of inclusion bodies was also significantly reduced ($t = 16.12, P < 0.001$). In the RSV-infected mouse experiment, compared to the RSV-infected group, the isoacteoside-treated group showed a decrease in the levels of inflammatory cytokines IL-4 ($t = 14.76, P < 0.01$) and IL-6 ($t = 21.13, P < 0.001$) in lung tissues, as well as decreased mRNA levels of the viral load-associated genes F ($t = 19.52, P < 0.001$) and M ($t = 18.76, P < 0.001$) in lung tissues. Pathological damage to lung tissue caused by RSV infection was alleviated. **Conclusion** Isoacteoside inhibits RSV replication by interfering with the formation of RSV inclusion bodies and alleviates lung tissue injury induced by RSV infection in mice.

Keywords isoacteoside; respiratory syncytial virus; inclusion bodies; F protein; M protein; inflammatory cytokines

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 91854120); Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2023zhyx-B16).

Corresponding author Cao Xinwang, E-mail: caoxw@ahmu.edu.cn

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是全球范围内引起婴幼儿、老年人及

免疫功能低下者下呼吸道感染的首要病原体，每年均导致重大的公共卫生负担和经济损失^[1]。尽管历经数十年研究，可选择的 RSV 特异性治疗方案依然十分有限。利巴韦林等抗病毒药物因其疗效有限和潜在毒性而在临床应用受限，而价格高昂的帕利珠单抗等中和抗体无法用于治疗已发生的大面积感染^[2]。近年获批的小分子药物如瑞特沙韦，靶点单一，病毒仍有产生耐药性的潜在风险^[3]。从天然产物中探寻高效、低毒抗 RSV 药物，仍然是当前抗 RSV 研究领域的重要方向。

RSV 在复制和转录过程高度依赖于病毒在感染细胞内形成的特殊结构——包涵体 (inclusion bodies, IBs)。包涵体是病毒 RNA 合成的“工厂”，为 RSV 复制和转录提供了必需的物理平台和微环境^[4-5]。干扰包涵体的形成、形态或功能，能够有效破坏病毒 RNA 的合成^[6]。异麦角甾昔是一种从多种药用植物中分离得到的二羟基苯乙醇苷类天然化合物，具有抗炎、抗氧化等生物活性^[7]。然而，其对 RSV 的抗病毒效果尚未报道。该研究旨在系统评估异麦角甾昔对 RSV 复制过程的影响，并初步探究其通过“阻碍包涵体形成”这一机制来阻断 RSV 复制过程。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人喉表皮样癌 HEp-2 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞和人胚胎肾上皮样 HEK293 细胞购自中国科学院细胞库 (上海)；青链霉素 (货号：15140122)、胰蛋白酶-EDTA (货号：15400054)、Lipofectamine 3000 (货号：L3000015) 购自美国 Thermo Fisher 公司；Cell counting kit-8 (CCK-8) (货号：c0005) 购自美国 TargetMol 公司；异麦角甾昔 (货号：HY-N0022) 购自上海 MedChemExpress (MCE) 中国公司；TRIzol 试剂 (货号：15596018CN) 购自美国 Invitrogen 公司；逆转录酶 (货号：RK20433) 购自武汉 ABclonal 公司；本文所用引物均订购于南京擎科生物。承蒙武汉大学陈明周博士惠赠质粒 N-Myc 和 GFP-P；安徽医科大学黄升海博士惠赠 RSV-A，广州实验室张琼博士惠赠 RSV-A-GFP。激光扫描共聚焦显微镜 (型号：LSM800) 购自德国蔡司公司；酶标仪 (型号：Spark) 购自瑞士帝肯公司。

1.2 细胞培养

HEp-2 细胞、HeLa 细胞和 HEK293 细胞培养在含 10% FBS 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的青链霉素的 DMEM 培养基中，细胞培养箱温度设定为 37 $^{\circ}\text{C}$ ， CO_2 含量设定为 5%。

1.3 RSV 感染 HEp-2 细胞实验

将 RSV 感染的 HEp-2 细胞分为对照组和 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 异麦角甾昔处理组，每组设置 3 个重复。生长在 24 孔板中的 HEp-2 细胞达到 90% 丰度时，按感染复数为 0.5 进行 RSV 感染，然

后加入异麦角甾苷。感染 72 h 后，收集细胞，分析异麦角甾苷对 RSV 复制的抑制作用。

1.4 细胞转染和激光共聚焦显微镜成像

将质粒用 Lipofectamine 3000 将 GFP-P 和 Myc-N 进行共转染，6 h 后加入或不加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 异麦角甾苷，24 h 后用 4% 的多聚甲醛 (PFA) 固定细胞，然后用 0.1% 的 Triton X-100 打孔，在封片前用 DAPI 标记细胞核，然后在激光扫描共聚焦显微镜 (LSM800) 下成像^[8]，确定异麦角甾苷对包涵体形成的影响。

1.5 实时定量 PCR (real-time quantitative PCR, qPCR) 定量检测小鼠肺组织炎性因子以及细胞或小鼠肺组织 RSV 融合蛋白 (fusion protein, F) 基因 *F* 和基质蛋白(matrix protein, M)基因 *M* mRNA 水平

使用 TRIZOL 试剂分别从模拟感染或 RSV 感染的细胞中提取总 RNA，操作步骤遵循生产厂家说明书。每个样本取 1 mg 总 RNA，采用逆转录酶进行逆转录反应，随后通过 qPCR 分析检测特定 RNA 的表达量。所示数据均为经 *GAPDH* 标准化后的目标 RNA 相对表达量。所用引物序列如下：人 *GAPDH* 正向引物：5'-AATCCCATCACCATCTTCCAG-3'；人 *GAPDH* 反向引物：5'-AAATGAGCCCCAGCCTTC-3'；小鼠 *GAPDH* 正向引物：5'-GATTTGACCTTAGTACAAGGAGATAA-3'；小鼠 *GAPDH* 反向引物：5'-AGACAAGTAGACCAATGGAATAGAA-3'；RSV *F* 正向引物：5'-AGGTGTTGGATCTGCAATCG-3'；RSV *F* 反向引物：5'-TTTGTTCACTTCCCCTTCTAGG-3'；RSV *M* 正向引物：5'-TTCACGAAGGCTCCACATAC-3'；RSV *M* 反向引物：5'-TGATTGGAACATGGGCACC-3'；*IL-4* 正向引物：5'-TTTGGCACATCCATCTCCG-3'；*IL-4* 反向引物：5'-CTGCTCTTCTTTCTC-3'；*IL-6* 正向引物：5'-CACCAGCATCAGTCCCAAGAAG-3'；*IL-6* 反向引物：5'-TGGAGCCCACCAAGAACGA-3'。

1.6 测量半数有效浓度 (half maximal effective concentration, EC_{50}) 和半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50})

在 96 孔板中接种 HEp-2 细胞 (密度为 6×10^4 细胞/mL)，培养过夜。第 2 天分别加入 0.1、0.5、1、2、4、8、16、32、64、128、256 $\mu\text{mol/L}$ 异麦角甾苷，每个浓度处理的细胞设置 3 个重复，培养 48 h 后，除去培养基，加入 100 μl CCK-8 工作液，将 96 孔板放回培养箱内培养 1 h，然后用酶标仪测定 450 nm 处光吸收值，将处理后的数据导入 GraphPad Prism 8.0，选择非线性回归中的分析模块进行曲线拟合，从结果中可以得到 IC_{50} 值。

用 RSV-A-GFP 病毒(MOI=0.2)感染 HEp-2 细胞，2 h 后，将培养基换为新鲜的含有 10% FBS 的 DMEM，然后分别加入 0.01、0.1、0.5、1、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 异麦角甾苷，每个浓度处理组细胞设置 3 个重复，48 h 后，测定每孔细胞 GFP 荧光强度，然后将数据导入 GraphPad

Prism 8.0, 选择非线性回归中的分析模块进行曲线拟合得到 EC₅₀ 值。

1.7 病毒空斑实验

先将 HEP-2 细胞接种于 24 孔板中, 在 37 °C、5% CO₂ 条件下培养过夜至细胞密度达 70%~80%, 加入或不加入 10 μmol/L 异麦角甾昔进行处理。将 RSV 病毒原液用 DMEM 培养基进行 10 倍梯度稀释, 最高稀释度至 10⁵。取 400 μL 稀释液加入细胞培养孔, 在 37 °C、5% CO₂ 条件下作用 2 d。随后更换为甲基纤维素覆盖层, 继续在 37 °C、5% CO₂ 条件下培养 3~4 d。最后通过结晶紫染色并计算病毒滴度。

1.8 RSV 感染小鼠实验

将 18 只 7 周龄 BALB/c 雌鼠适应性饲养 3~5 d 后, 分为正常对照组, RSV 病毒感染组以及异麦角甾昔治疗组, 每组 6 只小鼠。RSV 病毒感染组和异麦角甾昔治疗组每只小鼠滴鼻感染 RSV 1×10⁶ PFU, 治疗组小鼠通过灌胃给药, 异麦角甾昔使用剂量为 25 mg/kg 体重, 连续给药 5 d, 2 次/d, 两次给药间隔 10 h。5 d 后小鼠被麻醉, 处死后取出肺组织, 用于测量 RSV 病毒载量, 或制成切片进行苏木精-伊红染色, 然后在显微镜下拍照并进行图像分析。

1.9 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8.0 进行数据统计分析。所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间差异采用 *t* 检验分析, 多组间差异采用单因素方差分析(ANOVA), 两两比较采用 LSD-*t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异麦角甾昔的 EC₅₀ 和 IC₅₀ 测定结果

CCK-8 法检测结果显示, 在测试浓度范围内, 异麦角甾昔表现出较低的细胞毒性。利用表达绿色荧光蛋白的重组 RSV 毒株, 通过监测不同浓度药物处理下细胞中荧光强度的变化, 测定异麦角甾昔对病毒复制的抑制效率。根据剂量效应曲线计算, 异麦角甾昔的 IC₅₀ 为 120.7 μmol/L, 而其抑制 RSV 复制的 EC₅₀ 仅为 256.2 nmol/L。这一结果表明, 异麦角甾昔对宿主细胞的毒性极低, 且具有高效抗病毒活性。见图 1。

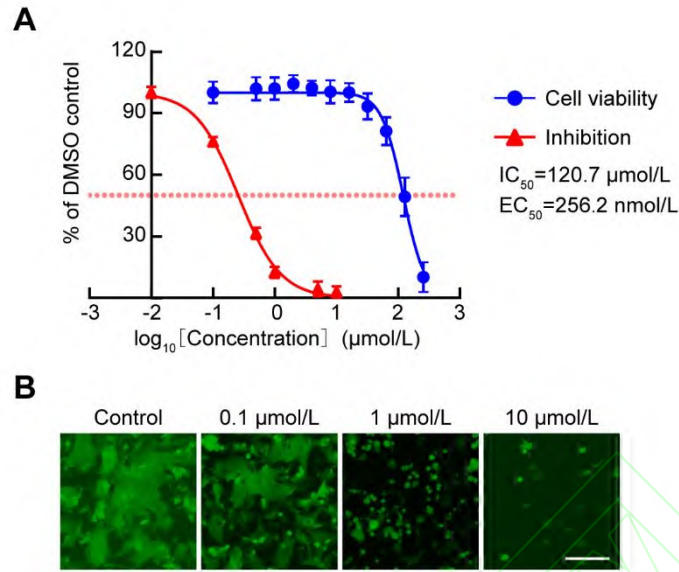


图1 异麦角甾苷的 EC_{50} 、 IC_{50} 和选择性指数

Fig.1 The EC_{50} , IC_{50} , and selectivity index of isoacteoside

A: Cell viability curve of isoacteoside and its inhibition curve against RSV ($n=3$); B: Inhibition of RSV-A-GFP replication by different concentrations of isoacteoside, scale bar: 100 μm .

2.2 异麦角甾苷对 RSV 在 HEp-2 细胞中复制的影响

qPCR 分析结果显示, 与对照组相比, 经异麦角甾苷处理的 RSV 感染 HEp-2 细胞中, RSV F ($t=17.13$, $P<0.001$) 和 M) 基因 ($t=18.22$, $P<0.001$) 的 mRNA 水平均呈现下降。空斑实验检测结果显示, 异麦角甾苷处理组细胞培养上清中的感染性病毒粒子数量低于对照组 ($t=15.32$, $P<0.001$)。这组数据共同证实了异麦角甾苷在体外能够有效抑制 RSV 的复制。见图 2。

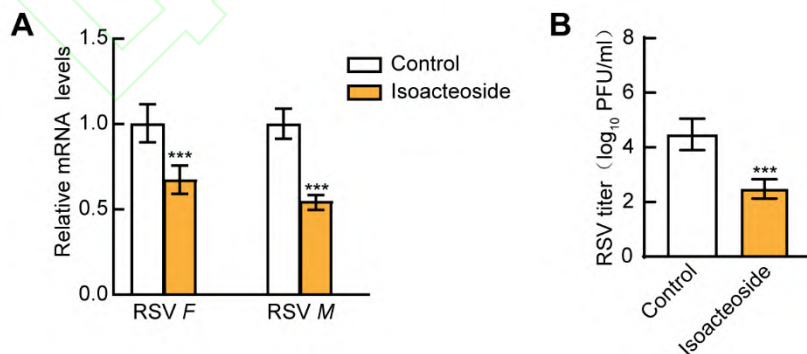


图2 异麦角甾苷对 RSV 在 HEp-2 细胞中复制的影响 ($n=3$)

Fig.2 The effects of isoacteoside on the replication of RSV in HEp-2 cells ($n=3$)

A: The effects of isoacteoside on the mRNA levels of RSV F and M in RSV-infected HEp-2 cell; B: The effects of isoacteoside on RSV yield; $***P<0.001$ vs Control group.

2.3 异麦角甾苷对 RSV 复制必需的包涵体数量的影响

荧光显微镜图像表明，在对照组细胞中，GFP-P 蛋白与 Myc-N 蛋白组装形成大量绿色荧光斑点结构，此即为典型的类包涵体结构。然而，在异麦角甾苷处理组中，此类荧光斑点结构的数量显著减少。通过对细胞中绿色荧光点状结构进行定量统计，结果表明，与对照组相比，10 μ mol/L 的异麦角甾苷能够减少由 N、P 蛋白共表达所诱导形成的包涵体数量 ($t=16.12, P<0.001$)。见图 3。

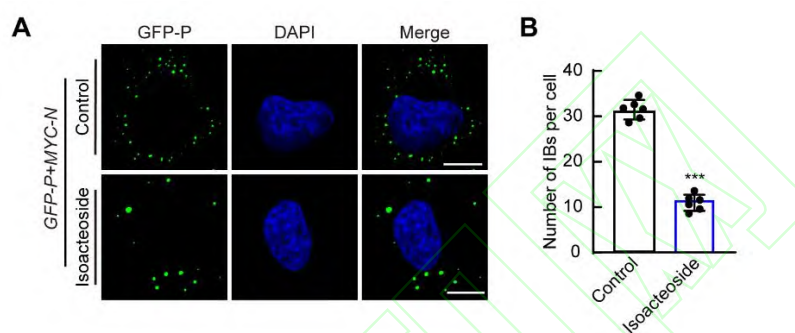


图 3 异麦角甾苷对 RSV 复制必需的包涵体数量的影响

Fig.3 The effects of isoacteoside on the number of inclusion bodies essential for RSV replication

A: The effects of isoacteoside on the formation of inclusion body, scale bar: 10 μ m; B: Statistical analysis of the effects of isoacteoside on inclusion body formation, $n=6$, *** $P<0.001$ vs Control group.

2.4 异麦角甾苷对 RSV 感染小鼠的治疗效果

肺组织病理学分析显示，与未感染对照组相比，病毒感染对照组小鼠肺部呈现出典型的炎症病理变化，表现为炎性细胞浸润及肺泡间隔增厚；然而，异麦角甾苷治疗组小鼠的肺组织病理损伤得到显著缓解，其炎症程度明显减轻。qPCR 检测结果显示，治疗组小鼠肺组织中 RSV *F* ($t=19.52, P<0.001$) 与 *M* 基因 ($t=18.76, P<0.001$) 的 mRNA 水平相较于病毒感染对照组降低，这表明异麦角甾苷在体内同样能有效抑制病毒复制。此外，病毒感染引发了强烈的炎症反应，导致关键炎性因子 *IL-4*、*IL-6* mRNA 水平升高；而经异麦角甾苷治疗后，*IL-4* ($t=14.76, P<0.01$) 与 *IL-6* ($t=21.13, P<0.001$) 的表达下降。以上数据表明，异麦角甾苷在 RSV 感染的小鼠模型中能够有效抑制病毒复制、减轻肺部炎症病理损伤。见图 4。

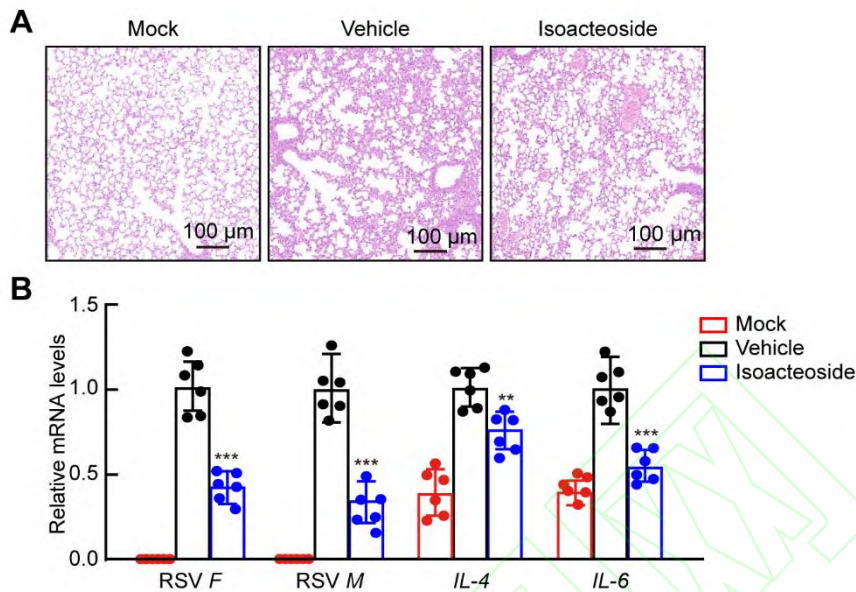


图 4 异麦角甾苷对 RSV 感染小鼠的治疗效果

Fig.4 The therapeutic effect of isoacteoside on RSV-infected mice

A: HE staining of lung tissues of mice in different treatment groups, scale bar: 100 μm; B-E: Relative levels of RSV *F* mRNA, RSV *M* mRNA, *IL-4* mRNA, and *IL-6* mRNA in the lung tissues of mice in different treatment groups, $n=6$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs Vehicle group.

3 讨论

本研究通过体内和体外实验相结合的方式,揭示了天然化合物异麦角甾苷能够有效抑制 RSV 的复制。研究表明异麦角甾苷能以 10 μmol/L 浓度有效抑制病毒基因表达和子代病毒产生,同时,在由 N、P 蛋白共表达构建的类包涵体最小模型中,该化合物能直接阻碍类包涵体结构的形成。由于包涵体是 RSV 病毒复制的核心场所,其组装被破坏将必然阻碍病毒复制与转录^[10],因此,本实验结果揭示了异麦角甾苷抗病毒作用的核心机制在于抑制病毒包涵体的形成。

近年来,以包涵体为靶点的研究已成为抗副黏病毒领域的前沿。研究表明,RSV 包涵体是由 N、P、M2-1 及病毒 RNA 通过液-液相分离动态组装而成的生物分子凝聚体,其结构与功能的完整性对病毒复制至关重要^[9-10]。在基于 N、P 蛋白共表达的类包涵体重建系统中,异麦角甾苷能有效抑制类包涵体结构的形成。因此,异麦角甾苷作用靶点可能存在于包涵体组装的核心引擎。此作用机制与近期报道^[6, 11]的通过“硬化”包涵体来抑制 RSV 的小分子环

巴明（cyclopamine）形成了策略上的呼应与互补。环巴明通过干扰 M2-1 与 RNA/P 蛋白的相互作用，改变包涵体的物理状态以抑制其功能；而异麦角甾苷可能更上游地干预了包涵体形成的初始组装步骤。

异麦角甾苷靶向包涵体抑制 RSV 复制具有多重作用。首先，包涵体的正常形成是病毒复制周期中关键步骤，干扰此过程能够从源头上削弱病毒的复制和转录，这解释了本研究中异麦角甾苷为什么能够有效遏制 RSV 关键结构蛋白（F、M）的 mRNA 水平。其次，该动物实验结果显示，异麦角甾苷治疗不仅能降低肺部病毒载量，还能显著缓解炎症损伤并抑制 IL-4、IL-6 等炎症因子的产生。这一方面可能是由于病毒复制被有效遏制，从而减轻了由病毒引发的过度免疫反应；另一方面，也不能排除异麦角甾苷本身具有的抗炎特性在其中发挥了协同治疗作用。与直接靶向病毒酶（如聚合酶）的传统策略相比，靶向作为一种“生物分子凝聚体”的包涵体，可能具有更高的物种特异性和更低的宿主细胞毒性风险^[11-12]。

尽管本研究明确了异麦角甾苷通过阻碍包涵体形成来抑制 RSV，但是，目前尚不清楚异麦角甾苷是通过影响 RSV 蛋白的相分离能力来发挥作用^[13]，还是干扰了如 PABP 等宿主因子在包涵体次级凝集相中的功能^[12]。此外，异麦角甾苷如何影响包涵体核心蛋白（N、P、M2-1）间的相互作用，以及如何影响包涵体分离动力学，这一系列问题仍有待于进一步研究。开展关于异麦角甾苷结构优化、衍生物筛选以及与其他抗病毒药物的联合用药研究，将有望开发出一种新型抗 RSV 药物。

参考文献

- [1] Moline H L, Toepfer A P, Tannis A, et al. Respiratory syncytial virus disease burden and nirsevimab effectiveness in young children from 2023-2024[J]. JAMA Pediatr, 2025, 179(2): 179-87. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.5572.
- [2] Walsh E E. Creeping toward effective antiviral agents for RSV infection[J]. N Engl J Med, 2024, 391(12): 1155-6. doi:10.1056/NEJMe2410371.
- [3] Mackman R L. Phosphoramidate prodrugs continue to deliver, the journey of remdesivir (GS-5734) from RSV to SARS-CoV-2[J]. ACS Med Chem Lett, 2022, 13(3): 338-47. doi:10.1021/acsmchemlett.1c00624.
- [4] Battles M B, McLellan J S. Respiratory syncytial virus entry and how to block it[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(4): 233-45. doi:10.1038/s41579-019-0149-x.
- [5] Li Z, Guo D, Qin Y, et al. PI4KB on inclusion bodies formed by ER membrane remodeling facilitates replication of human parainfluenza virus type 3[J]. Cell Rep, 2019, 29(8): 2229-42.e4.

doi:10.1016/j.celrep.2019.10.052.

[6] Diot C, Richard C A, Risso-Ballester J, et al. Hardening of respiratory syncytial virus inclusion bodies by cyclopamine proceeds through perturbation of the interactions of the M2-1 protein with RNA and the P protein[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13862. doi:10.3390/ijms241813862.

[7] Gao H, Cui Y, Kang N, et al. Isoacteoside, a dihydroxyphenylethyl glycoside, exhibits anti-inflammatory effects through blocking toll-like receptor 4 dimerization[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(17): 2880-96. doi:10.1111/bph.13912.

[8] 孙 源, 邱 荣, 曹新旺. 高尔基体蛋白 GOLPH₃ 通过 mTORC1 信号通路调控溶酶体发生的分子机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2023(1): 1-5. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.001.

[8] Sun Y, Qiu R, Cao X W. Molecular mechanism of Golgi protein GOLPH₃ regulating lysosomal formation through mTORC1 signal pathway[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023(1): 1-5. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.001.

[9] Galloux M, Risso-Ballester J, Richard C A, et al. Minimal elements required for the formation of respiratory syncytial virus cytoplasmic inclusion bodies *in vivo* and *in vitro*[J]. *mBio*, 2020, 11(5): e01202-20. doi:10.1128/mBio.01202-20.

[10] Risso-Ballester J, Rameix-Welti M A. Spatial resolution of virus replication: RSV and cytoplasmic inclusion bodies[J]. *Adv Virus Res*, 2023, 116: 1-43. doi:10.1016/bs.aivir.2023.06.001.

[11] Risso-Ballester J, Galloux M, Cao J, et al. A condensate-hardening drug blocks RSV replication *in vivo*[J]. *Nature*, 2021, 595(7868): 596-9. doi:10.1038/s41586-021-03703-z.

[12] Zhang Q, Ye H, Liu C, et al. PABP-driven secondary condensed phase within RSV inclusion bodies activates viral mRNAs for ribosomal recruitment[J]. *Virol Sin*, 2024, 39(2): 235-50. doi:10.1016/j.virs.2023.12.001.

[13] Salgueiro M, Camporeale G, Visentin A, et al. Molten globule driven and self-downmodulated phase separation of a viral factory scaffold[J]. *J Mol Biol*, 2023, 435(16): 168153. doi:10.1016/j.jmb.2023.168153.