

单纯疱疹病毒 2 型结构的生物学功能分析

段素琴 李琦涵

摘要 单纯疱疹病毒 2 型 (herpes simplex virus 2, HSV-2) 是引起全球生殖器溃疡疾病的主要病原体之一。HSV-2 病毒基因组庞大、结构复杂、编码蛋白种类繁多, 这些蛋白分子不仅在机体免疫系统中作为病毒抗原参与宿主天然和适应性免疫过程, 也能够作为结构分子和功能分子参与病毒的复制和宿主细胞的病理性反应。因此对该病毒结构的认识需要对其进行分子生物学方面的分析, 通过对其结构的认识来探索编码病毒的不同蛋白分子在感染过程中的分子生物学动态, 以期对研究病毒所引起的免疫识别及应答机制在抗病毒免疫反应提供重要的线索和依据。本文就 HSV-2 病毒结构的分子生物学功能特征研究进展做一综述和展望。

关键词 单纯疱疹病毒 2 型 结构 病毒 蛋白分子

中图分类号 R31 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.033

HSV-2 病毒属于人类疱疹病毒家族中 α -亚族的成员, 有资料显示, 该病毒已造成超过 10 亿的 15~49 岁人群感染, 每年新发病例估计为 2300 万^[1]。生殖器 HSV-2 感染一般通过性传播, 感染后终生潜伏于骶背根神经节中, 在特定的情况下通过再激活导致临床症状复发或低效价排毒^[2]。生殖器疱疹引起的重要临床表现还包括复发性脑膜炎、新生儿疱疹病毒感染以及自闭症等。虽然目前抗病毒疗法可减短 HSV-2 临床症状的持续时间, 但不能完全防止病毒感染或消除潜伏期, 显然其保护作用是不完全的, 因此预防 HSV-2 的感染和传播仍然是疫苗开发的重要目标^[3-5]。

HSV-2 完整病毒颗粒为直径 125nm 的球形, 其基本结构由内向外由核心部分、核衣壳、皮层和包膜组成。HSV-2 病毒颗粒感染细胞的过程中编码大约 80 多种蛋白质分子和一些 RNA 分子, 主要包括由病毒包膜糖蛋白 (gB、gC、gD、gE、gG、gH、gI、gJ、gK、gL、gM 等)、病毒核衣壳结构蛋白 (VP4、VP19c、VP21、VP22、VP23、VP24、VP26 等) 以及约 20% 病毒蛋白为其复制增殖相关的功能蛋白。另外 >50% 具有编码功能的蛋白参与了与宿主的相互作用, 促使病毒在体内得以存活, 这也从侧面说明了 HSV-2 病毒结构以

及其与宿主细胞的相互作用具有复杂性。针对 HSV-2 感染后与宿主细胞的相互作用以及 HSV-2 编码蛋白与机体免疫系统相互作用的研究, 将有助于 HSV-2 疫苗的研发以及机体抗 HSV-2 病毒免疫应答机制的研究。

一、基因组的基本结构与生物学意义

HSV-2 病毒核心部分约 75nm 左右, 由双链 DNA 基因组和病毒 DNA 结合蛋白构成。HSV-2 基因组长约 154.7kb, 分为独特的长片段 (UL) 和独特的短片段 (US), 两侧是反向重复序列, 如此大的基因组遗传信息从侧面反映了该病毒的物种进化程度及其与宿主细胞相互作用的复杂程度^[6]。研究表明, HSV-2 病毒基因编码 80 多种蛋白质的基因结构, 具有一套相互配合但较为复杂的激活与抑制、增强与减弱调控机制。在 HSV-2 裂解性增殖的过程中, 编码 80 余种蛋白质分子的编码基因并不是同时开始工作的, 在基因的严谨调控机制下, 病毒基因组的立即早期 (IE)、早期 (E) 和晚期 (L) 基因的有序激活, 依次表达为 α 、 β 、 γ 基因产物, 并且这些基因受到转录水平的调控。

HSV-2 病毒基因组 DNA 的合成是在细胞核中以滚环机制进行复制的, 在病毒感染后 4h 即开始复制, 14h 后达到高峰, 中间过程需要多种酶的参与。参与 DNA 装配的主要编码蛋白有 UL6、UL12、UL17、UL15、UL25、UL28、UL32、UL33 等。UL6 基因编码的 12 个蛋白为核衣壳上的 DNA 入口, 存在于核衣壳前体的结构中。UL12 间接参与了病毒 DNA 的包装过程。UL25 主要将病毒 DNA 固定于核衣壳内, 与核

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (2017ZF020); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-12M-1-019)
作者单位: 650118 北京协和医学院/北京协和医学院医学生物学研究所

通讯作者: 李琦涵, 研究员, 博士生导师, 电子信箱: liqihan@imb-cams.com.cn

衣壳结构蛋白一起参与 DNA 的包装过程^[7]。因此可见 HSV-2 病毒基因组的增殖性复制,实际上是病毒自身调控蛋白与细胞内特定分子之间相互作用的结果。

二、HSV-2 病毒颗粒三维结构分析

核衣壳包裹在核心部分外面,表现为直径约为 100nm 的二十面体的立体对称性结构。核衣壳不仅为病毒基因组提供了容纳空间及保护性外壳,保护病毒基因组免受机械损伤等,并在感染的初期将病毒基因组释放到宿主细胞核中,继而包装病毒及介导病毒感染宿主细胞的生物学效应。

基于物理电子技术学的发展,人们对疱疹病毒核衣壳内部结构及某些结构蛋白的空间构象分析产生了相对清晰的认识^[8,9]。早期通过密度梯度离心法发现,在 HSV-2 感染宿主细胞的过程中,常可见到有 3 种形式的 HSV-2 核衣壳出现,亦称 A、B、C 型^[10]。其中 A 型核衣壳是空衣壳,是 DNA 包装过程中的流产形式,其中无 DNA 和 DNA 结合蛋白,始终以空衣壳的形式存在,多见于空衣壳形成的起始阶段。B 型核衣壳含有 DNA 结合蛋白,很少或者不含 DNA,为发育成熟中的衣壳,对病毒 DNA 具有亲和性,可以引起 DNA 的进入而转化成为 C 型核衣壳成为有传染性的病毒颗粒。C 型核衣壳位于核周间,由于含有完整的病毒 DNA,可以发展成熟为具有感染力的病毒颗粒。

这 3 种核衣壳均为二十面体对称结构,主要由 955 个 150kDa 的主要衣壳蛋白 VP5 排列为 150 个六边形和 11 个五边形,其他关键组件包括:12 个顶点的十二聚体 pUL6 复合物;320 份“三联体”,由 VP23₂ 和 VP19c 组成,主要连接相邻的衣壳;900 个 VP26 是六边形外表面的组成部分之一。基于这样复杂的结构背景,HSV-2 壳体组装是一个复杂的、严格遵循蛋白质结构热力学原理的过程。其中 B 型核衣壳中特有支架蛋白 VP22a,该特有的结构可能在病毒包装过程中具有重要的意义,也可能是折叠蛋白 VP22a 的蛋白水解不成功或包装病毒 DNA 失败而产生的中间产物,但是目前 A 型和 B 型核衣壳是流产形式还是装配中间体仍有争议^[11,12]。

那么这些核衣壳形式在病毒生命周期以及与宿主免疫中是如何发挥作用的? 3 种核衣壳结构是否存在来不及组装或在包装的过程中导致细胞的裂解后作为病毒抗原与宿主发生先天性和适应性免疫应答相关? 由于当前技术无法评估病毒结构变化的动

力学,这些重要问题至今仍未得到解答。

三、HSV-2 的皮质及生物学意义

在 HSV-2 的结构成分中,间层蛋白是位于核衣壳与外膜之间的约占 30~35nm 的蛋白分子,是疱疹病毒所特有的一类蛋白,主要参与病毒基因的复制转录、蛋白质合成及阻断宿主细胞大分子的合成等作用^[13,14]。目前在疱疹病毒成熟颗粒的结构中已经发现有 20 多种间层蛋白,主要包括 VP16 (UL36)、VP11/12 (UL46)、VP13/14 (UL47)、VP16 (UL48)、VP22 (UL49)、ICP0、ICP4、VHS (UL41)、US2、US3、US10、US11、UL11、UL13、UL14、UL16、UL17、UL21、UL37、UL51、UL56。大多数间层蛋白作为结构蛋白形式存在,主要通过之间的相互作用来锚定在核衣壳或膜上稳定病毒结构^[15]。又可以作为功能蛋白主要在病毒的复制过程中发挥特定的生物学作用(病毒基因转录调节功能),例如 UL36 和 UL37。此外也有部分间层蛋白作为特定组分与细胞因子组分。

一些间层蛋白也参与了病毒的结构网络,其主要通过与细胞分子的相互作用而发挥重要作用。中间层蛋白 VP16 和 VHS 是研究相对较多的两种间层蛋白,主要集中在调节病毒基因组转录和干扰宿主 RNA 合成中的生物学功能的研究。病毒感染细胞之后,VP16 作为最接近包膜的间质蛋白,主要通过细胞表面分子 OCT-1、HCF1 结合形成诱导复合物,识别 α 基因上具有调控功能的 TA 结构,进而发挥反式激活作用,诱导 5 个立即早期蛋白——感染细胞多肽 ICP0、ICP4、ICP22、ICP27、ICP47 的表达。VP16 还能够与由 UL36 和 UL37 基因编码的两个外皮蛋白一起参与支持病毒结构,同时该蛋白对包装后病毒释放出细胞也起着重要的作用^[16]。VHS 作为一种 mRNA 特异性的 RNA 酶,能够引起宿主细胞蛋白质合成的快速关闭,在病毒基因从头合成前就能降解宿主细胞的 mRNA,为病毒增殖期间的转录提供了空间^[17-19]。

研究表明,间层蛋白在细胞感染的过程中具有病理学意义。有研究显示,间层蛋白在病毒感染的过程中可以被免疫系统识别后下调病毒的病理学作用。此外,一些间层蛋白的缺失也会影响病毒的发病机制,例如在病毒感染的细胞中可见 UL7、UL7-UL51 复合体与 gE 在感染细胞的核区域共定位,但是 UL7 的缺失却消除了这种共定位^[20]。虽然此基因的部分缺失没有影响病毒的结构,但是可能会限制病毒在细胞或动物中的增殖并导致病毒的生长动力学延迟,因为 UL7 调节病毒 α 基因的转录,可能会导致病毒的

表型减弱^[21,22]。由此可见,病毒感染宿主之后大多数病原性病毒分子都是在宿主细胞内发挥一定的作用,并且通过免疫逃逸的方式避免先天性和适应性的监控。

基于以上的认识,可以认为在病毒复制的过程中,作为结构蛋白的间层蛋白与作为功能蛋白的 α 基因具有相似的生物学功能。如上所述,HSV-2所具有的复杂的病毒基因结构和基因调控系统,均能与宿主细胞的基因转录调控系统相互作用,从而为病毒复制创造有利的分子生物学背景,可见病毒在增殖的过程中发生了与宿主细胞多方面、多层次的相互作用。如此结构与功能特性的间层蛋白形成了HSV-2感染细胞过程中的特殊背景,为HSV-2感染宿主细胞构建了有利于病毒复制增殖的微环境,而该微环境所表现的抗原特性是否能被感染细胞所释放的天然免疫信号分子激活,以识别异物分子进而被优势中和抗体反应所拮抗或清除尚未有充分的依据。

四、HSV-2的外膜蛋白及生物学意义

HSV-2作为一种有包膜的DNA病毒,在最外侧是有多层突起结构的囊膜。外膜蛋白作为结构蛋白可以介导病毒进入细胞,通过与宿主细胞膜上的非特异性的受体结构介导病毒囊膜与细胞膜的融合,使病毒进入细胞并完成生物学功能。此外,外膜蛋白携带的抗原表位能够诱导机体产生特异性中和抗体及CTL应答,因此常作为研制HSV疫苗的主要免疫原,在HSV病毒疫苗的研究有重要的作用。

囊膜上有多种病毒编码产生的糖蛋白(glycoprotein),到目前为止已发现有多达12种,主要与病毒的吸附、入侵和刺激机体发生免疫反应有关。已经证明至少有5种糖蛋白gB、gC、gD、gH和gL能够与细胞受体相互作用,从而促进病毒进入宿主细胞。HSV-2病毒通过gB或gC与细胞表面的硫酸乙酰肝素黏蛋白HSPG非特异性的结合,并与成对的免疫球蛋白样2a型受体(PILR)偶联后使得病毒与细胞膜靠近。接着gD与细胞膜上的特异性的受体结合(疱疹病毒进入介导子HVEM、指蛋白1nectin1 HveC、指蛋白2nectin2 HveB、硫酸乙酰肝素黏蛋白3-OST-3等)后进一步启动gH、gL、gK的作用,从而形成包含两种糖蛋白的复合物,发挥gB介导的病毒囊膜与细胞膜的融合作用^[23-25]。也有数据证明gH和gL以细胞整合素为受体在细胞膜融合过程中发挥重要的作用,这些从侧面说明了HSV-2进入细胞有相对系统的方式,即在整个组装过程中表现出的特化的、以分子间

相互作用方式的蛋白质动力学事件^[26]。因此,病毒进入细胞的过程涉及到多种表面糖蛋白与不同的细胞受体之间的相互作用,这也从侧面支持了完整的中和抗体可能是由多种抗体共同构成综合抗体这一观点。

近年来在疫苗研发方面,gB、gD常被认为优势抗原进行抗原肽疫苗的研发,这些候选疫苗经动物实验发现在有效性和安全性方面都有较好的结果^[27]。但在临床试验中,人类受试者并未得到相应的临床保护,导致这种现象的原因可能为糖蛋白是否是人们传统认为的刺激机体发生免疫反应的优势抗原还没有得到充分的证实,可能病毒糖蛋白作为候选疫苗所引起的免疫应答,不能刺激病毒感染不同阶段瞬时表达各种抗原分子,并且病毒表面糖蛋白所产生的特异性抗体和CTL应答,无法真正控制病毒感染宿主细胞后出现的各种病理性损伤^[28,29]。结合流行病的数据表明,人群中血清抗体的存在并不能阻止HSV感染的发生。

综上所述,笔者推测HSV-2病毒感染具有一套完善的免疫逃逸机制,推测发生免疫逃逸的原因可能为病毒进化后可以建立潜伏感染功能以及能感染多种细胞类型^[30]。主要表现为干扰宿主细胞PRR对其PAMP的识别,抑制干扰素的产生,阻碍补体级联反应,导致多种固有免疫细胞和特异性免疫细胞的凋亡降解,从而抑制宿主的抗病毒免疫效应及发生免疫逃逸现象。此外,HSV编码多种病毒蛋白也是免疫逃逸的原因之一。

五、展望

目前针对HSV-2编码的病毒蛋白分子的抗原特性研究尚未明确,但针对不同蛋白分子的研究表明,部分蛋白分子存在一定数量的T细胞和B细胞反应位点,这决定了机体针对这些病毒蛋白出现特异性CTL应答及中和抗体。因此,深入认识这些病毒编码分子的生物学功能,对于理解这些蛋白在感染过程中发挥的免疫作用具有重要的意义,从而进一步认识HSV-2疫苗研究的可行性。

参考文献

- 1 Looker, Katharine. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(10): 805-812
- 2 Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2016, 29(1): 149-161
- 3 Sufiawati I, Tugizov SM. HIV-induced matrix metalloproteinase-9 activation through mitogen-activated protein kinase signalling pro-

- motes HSV-1 cell-to-cell spread in oral epithelial cells[J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(7): 937-947
- 4 Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, *et al.* Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder[J]. *Nature*, 2017, 542(7641): 348-351
 - 5 Johnston C, Saracino M, Kuntz S, *et al.* Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 641-647
 - 6 Lamers SL, Newman RM, Laeyendecker O, *et al.* Global diversity within and between human herpes virus 1 and 2 glycoproteins[J]. *J Virol*, 2015, 89(16): 8206-8218
 - 7 Newcomb WW, Homa FL, Brown JC. Involvement of the portal at an early step in herpes simplex virus capsid assembly[J]. *J Virol*, 2005, 79(16): 10540-10546
 - 8 Yuan S, Wang J, Zhu D, *et al.* Cryo-EM structure of a herpesvirus capsid at 3.1 Å[J]. *Science*, 2018, 48: 1-11
 - 9 Huet A, Makhov AM, Huffman JB, *et al.* Extensive subunit contacts underpin herpesvirus capsid stability and interior-to-exterior allostericity[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(6): 531-539
 - 10 Tandon R, Mocarski E, Conway J. The A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, and AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU, AV, AW, AX, AY, AZ, BA, BB, BC, BD, BE, BF, BG, BH, BI, BJ, BK, BL, BM, BN, BO, BP, BQ, BR, BS, BT, BU, BV, BW, BX, BY, BZ, CA, CB, CC, CD, CE, CF, CG, CH, CI, CJ, CK, CL, CM, CN, CO, CP, CQ, CR, CS, CT, CU, CV, CW, CX, CY, CZ, DA, DB, DC, DD, DE, DF, DG, DH, DI, DJ, DK, DL, DM, DN, DO, DP, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DW, DX, DY, DZ, EA, EB, EC, ED, EE, EF, EG, EH, EI, EJ, EK, EL, EM, EN, EO, EP, EQ, ER, ES, ET, EU, EV, EW, EX, EY, EZ, FA, FB, FC, FD, FE, FF, FG, FH, FI, FJ, FK, FL, FM, FN, FO, FP, FQ, FR, FS, FT, FU, FV, FW, FX, FY, FZ, GA, GB, GC, GD, GE, GF, GG, GH, GI, GJ, GK, GL, GM, GN, GO, GP, GQ, GR, GS, GT, GU, GV, GW, GX, GY, GZ, HA, HB, HC, HD, HE, HF, HG, HH, HI, HJ, HK, HL, HM, HN, HO, HP, HQ, HR, HS, HT, HU, HV, HW, HX, HY, HZ, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, II, IJ, IK, IL, IM, IN, IO, IP, IQ, IR, IS, IT, IU, IV, IW, IX, IY, IZ, JA, JB, JC, JD, JE, JF, JG, JH, JI, JJ, JK, JL, JM, JN, JO, JP, JQ, JR, JS, JT, JU, JV, JW, JX, JY, JZ, KA, KB, KC, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KJ, KK, KL, KM, KN, KO, KP, KQ, KR, KS, KT, KU, KV, KW, KX, KY, KZ, LA, LB, LC, LD, LE, LF, LG, LH, LI, LJ, LK, LL, LM, LN, LO, LP, LQ, LR, LS, LT, LU, LV, LW, LX, LY, LZ, MA, MB, MC, MD, ME, MF, MG, MH, MI, MJ, MK, ML, MM, MN, MO, MP, MQ, MR, MS, MT, MU, MV, MW, MX, MY, MZ, NA, NB, NC, ND, NE, NF, NG, NH, NI, NJ, NK, NL, NM, NN, NO, NP, NQ, NR, NS, NT, NU, NV, NW, NX, NY, NZ, OA, OB, OC, OD, OE, OF, OG, OH, OI, OJ, OK, OL, OM, ON, OO, OP, OQ, OR, OS, OT, OU, OV, OW, OX, OY, OZ, PA, PB, PC, PD, PE, PF, PG, PH, PI, PJ, PK, PL, PM, PN, PO, PP, PQ, PR, PS, PT, PU, PV, PW, PX, PY, PZ, QA, QB, QC, QD, QE, QF, QG, QH, QI, QJ, QK, QL, QM, QN, QO, QP, QQ, QR, QS, QT, QU, QV, QW, QX, QY, QZ, RA, RB, RC, RD, RE, RF, RG, RH, RI, RJ, RK, RL, RM, RN, RO, RP, RQ, RR, RS, RT, RU, RV, RW, RX, RY, RZ, SA, SB, SC, SD, SE, SF, SG, SH, SI, SJ, SK, SL, SM, SN, SO, SP, SQ, SR, SS, ST, SU, SV, SW, SX, SY, SZ, TA, TB, TC, TD, TE, TF, TG, TH, TI, TJ, TK, TL, TM, TN, TO, TP, TQ, TR, TS, TT, TU, TV, TW, TX, TY, TZ, UA, UB, UC, UD, UE, UF, UG, UH, UI, UJ, UK, UL, UM, UN, UO, UP, UQ, UR, US, UT, UY, UZ, VA, VB, VC, VD, VE, VF, VG, VH, VI, VJ, VK, VL, VM, VN, VO, VP, VQ, VR, VS, VT, VU, VV, VW, VX, VY, VZ, WA, WB, WC, WD, WE, WF, WG, WH, WI, WJ, WK, WL, WM, WN, WO, WP, WQ, WR, WS, WT, WU, WV, WW, WX, WY, WZ, XA, XB, XC, XD, XE, XF, XG, XH, XI, XJ, XK, XL, XM, XN, XO, XP, XQ, XR, XS, XT, XU, XV, XW, XX, XY, XZ, YA, YB, YC, YD, YE, YF, YG, YH, YI, YJ, YK, YL, YM, YN, YO, YP, YQ, YR, YS, YT, YU, YV, YW, YX, YY, YZ, ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG, ZH, ZI, ZJ, ZK, ZL, ZM, ZN, ZO, ZP, ZQ, ZR, ZS, ZT, ZU, ZV, ZW, ZX, ZY, ZZ
 - 11 Beard PM, Carol D, Baines JD. Quantification of the DNA cleavage and packaging proteins U(L)15 and U(L)28 in A and B capsids of herpes simplex virus type 1[J]. *J Virol*, 2004, 78(3): 1367-1374
 - 12 Homa F, Huffman J, Toropova K, *et al.* Structure of the pseudorabies virus capsid: comparison with herpes simplex virus Type 1 and differential binding of essential minor proteins[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(18): 3415-3428
 - 13 Dai X, Zhou ZH. Structure of the herpes simplex virus 1 capsid with associated tegument protein complexes[J]. *Science*, 2018, 4(6): 1-10
 - 14 Diefenbach, Russell J. Conserved tegument protein complexes: essential components in the assembly of herpesviruses[J]. *Virus Res*, 2015, 210: 308-317
 - 15 Fan WH, Roberts AP, McElwee M, *et al.* The large tegument protein pUL36 is essential for formation of the capsid Vertex-Specific component at the Capsid-Tegument interface of herpes simplex virus 1[J]. *J Virol*, 2015, 89(3): 1502-1511
 - 16 Svobodova S, Bell S, Crump CM. Analysis of the interaction between the essential herpes simplex virus 1 tegument proteins VP16 and VP1/2[J]. *J Virol*, 2012, 86(1): 473-483
 - 17 Dauber B, Poon D, Santos TD, *et al.* The herpes simplex virus virion host shutoff protein enhances translation of viral true late mRNAs independently of suppressing protein kinase R and stress granule formation[J]. *J Virol*, 2016, 90(13): 6049-6057
 - 18 Su C, Zhang J, Zheng C. Herpes simplex virus 1 UL41 protein abrogates the antiviral activity of hZAP by degrading its mRNA[J]. *Virology*, 2015, 12(1): 1-6
 - 19 Chadha P, Sarfo A, Zhang D, *et al.* Domain interaction studies of herpes simplex Virus 1 tegument protein UL16 reveal its interaction with mitochondria[J]. *J Virol*, 2017, 91(2): e01995-16
 - 20 Albecka A, Owen DJ, Ivanova L, *et al.* Dual function of the pUL7-pUL51 tegument protein complex in herpes simplex virus 1 infection[J]. *J Virol*, 2017, 91(2): e02196-16
 - 21 Xu X, Fan S, Zhou J, *et al.* The mutated tegument protein UL7 attenuates the virulence of herpes simplex virus 1 by reducing the modulation of alpha-4 gene transcription[J]. *J Virol*, 2016, 13(1): 152-164
 - 22 Xu X, Guo Y, Fan S, *et al.* Attenuated phenotypes and analysis of a herpes simplex virus 1 strain with partial deletion of the UL7, UL41 and LAT genes[J]. *Virus Sin*, 2017, 32(5): 404-414
 - 23 Heldwein, Ekaterina E. gH/gL supercomplexes at early stages of herpesvirus entry[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 1-8
 - 24 Rebecca C, Ekaterina H. Herpesvirus gB: a finely tuned fusion machine[J]. *Viruses*, 2015, 7(12): 6552-6569
 - 25 Atanasiu D, Wan TS, Cohen GH, *et al.* Cascade of events governing cell-cell fusion induced by herpes simplex virus glycoproteins gD, gH/gL, and gB[J]. *J Virol*, 2010, 84(23): 12292-12299
 - 26 Gianni T, Massaro R, Campadelli-Fiume G. Dissociation of HSV gL from gH by alphabeta66- or alphabeta8-integrin promotes gH activation and virus entry[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(29): 3901-3910
 - 27 Du R, Wang L, Xu H, *et al.* A novel glycoprotein D-specific monoclonal antibody neutralizes herpes simplex virus[J]. *Antiviral Res*, 2017, 10(13): 1-35
 - 28 Johnston C, Gottlieb SL, Wald A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus prepared for WHO PD-VAC[J]. *Vaccine*, 2016, 34(26): 2948-2952
 - 29 Jones A, Bourque J, Kuehm L, *et al.* Immunomodulatory Functions of BTLA and HVEM govern induction of extrathymic regulatory T cells and tolerance by dendritic cells[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1066-1077
 - 30 Koyanagi N, Imai T, Shindo K, *et al.* Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3784-3795

(收稿日期: 2020-06-19)

(修回日期: 2020-10-10)

(上接第 130 页)

- 16 Zhang KS, Wang JF, Zhang SL, *et al.* Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of programmed cell death factor 5 in arthritis[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(4): 698-704
- 17 Eishiro M, Tatsuya Y, Kuniaki A, *et al.* Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1448-1457
- 18 Eishiro M, Tatsuya Y, Kuniaki A, *et al.* Antitumor effect after radio-

frequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of CC chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6556-6565

- 19 Ketevan M, Kumar J, Nona J, *et al.* Study to evaluate the immunomodulatory effects of radiofrequency ablation compared to surgical resection for liver cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(17): 3187-3195

(收稿日期: 2020-10-09)

(修回日期: 2020-10-25)