

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.05.011

单纯疱疹病毒 I 型最新研究进展 ——病原学、防控及应用

田文骏, 郑成, 王晓佳*

(中国农业大学 动物医学院 农业部动物流行病学与人畜共患病重点实验室, 中国北京 100193)

摘要: 单纯疱疹病毒 I 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)感染可引起广泛的临床症状, 包括口腔感染造成的组织损伤, 以及严重的中枢神经系统感染造成的脑炎。HSV-1 的研究每年都有突破性进展, 其病原学、感染引致慢性炎症、抗病毒制剂, 以及作为微生物工具用于治疗肿瘤的研究, 引起了业界同行的广泛兴趣。本文对 HSV-1 近几年的研究进展进行综述, 为进一步了解该病毒致病机理及应用价值提供参考。

关键词: 单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1); 炎症; 抗病毒治疗; 溶瘤病毒

中图分类号: Q939.93, R373.1+1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)05-0425-06

Research Progress of Herpes Simplex Virus 1: Etiology, Prevention and Control, and Application

TIAN Wen-jun, ZHENG Cheng, WANG Xiao-jia*

(Key Laboratory of Animal Epidemiology of the Ministry of Agriculture, Department of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract: Herpes simplex virus 1 (HSV-1) infection induces a wide range of clinical symptoms, from injuries to oral mucosa and facial skin, to severe damage to central nervous system. Breakthroughs have always been made in various aspects of this virus, including HSV-1 etiology, infection-induced chronic inflammation, antiviral agents, and oncolytic HSV-1 vector for cancer immunotherapy. Herein, recent advances in the HSV-1 research are reviewed, which would provide better understanding for its pathogenesis and potential application prospect.

Key words: herpes simplex virus 1 (HSV-1); inflammation; antiviral therapy; oncolytic virus

(*Life Science Research*, 2020, 24(5): 425~430)

单纯疱疹病毒 I 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)的感染普遍存在, 婴儿的脑部感染多为原发性感染, 而成年人感染多由潜伏感染的病毒再激活引起^[1-2]。原发性的病毒感染和潜伏感染后的再激活都有可能引起程度不同的慢性炎症过程。目前没有特异性的抗 HSV-1 的治疗药物, 也没有用于预防其感染的疫苗。临床常用的治疗药物是以口服阿昔洛韦(acyclovir, ACV)为代表的核苷类

似物^[3]。HSV-1 感染的治疗价格十分高昂, 仅在美国, 每年就有约 1 770 万美元用于治疗 5.9 万例新发和 2.9 万例复发的疱疹性眼病, 其中 ACV 用于治疗疱疹病毒性眼病的费用高达 8 532 美元^[4]! 此外, 耐药毒株病例的不断出现, 也为抗病毒治疗提出了更高的要求^[1-2]。

研究表明, HSV-1 能通过改变有丝分裂后细胞中病毒生长所涉及的非必需基因而具有溶瘤活

收稿日期: 2020-02-07; 修回日期: 2020-05-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31772739, 31572515); 科技部“十三五”国家重点研发计划“烈性外来动物疫病防控技术研发”项目(2017YFD0502306); 科技部“十三五”国家重点研发计划“畜禽群发普通病防控技术研究”项目(2017YFD0502205)

作者简介: 田文骏(1994—), 男, 甘肃永靖人, 硕士研究生, 主要从事兽医生物医学研究, E-mail: 569641629@qq.com; *通信作者: 王晓佳(1976—), 女, 黑龙江佳木斯人, 中国农业大学副教授, 博士生导师, 主要从事病毒与宿主细胞相互作用及抗病毒药物筛选方面的研究。

性^[5],该基因编码胸苷激酶-核糖核苷酸还原酶 6,核糖核苷酸还原酶 6 也被称为感染性细胞蛋白 6 (infected cell protein 6, ICP6),因此 HSV-1 的肿瘤功能备受关注。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2015 年批准了第一个溶瘤 HSV-1^[6],使肿瘤治疗的步伐向前迈进了一大步。本文将对 HSV-1 的病原学概况、HSV-1 引起的慢性炎症、抗疱疹病毒的制剂以及 HSV-1 的肿瘤治疗 4 个部分近几年的研究进展进行综述,希望为 HSV-1 的研究提供科学资料和新的思路。

1 HSV-1 致病机理

1.1 病原学特征

HSV-1 是一种有囊膜的双链 DNA 病毒,属疱疹病毒科家族,其基因组大约 152 kb,编码 80 多种不同的开放阅读框^[1]。HSV-1 的病毒颗粒是直径为 186 nm 的球形颗粒,病毒粒子突出的糖蛋白使其全直径约为 225 nm^[7]。病毒粒子由四部分组成:囊膜及囊膜蛋白、内膜及内膜蛋白、核衣壳以及基因组。HSV-1 具有很强的传染性,主要通过口腔黏膜或眼黏膜接触病原感染,在感染恢复后病毒会在人体内建立潜伏感染,此时病毒仍具有传染性。流行病学调查显示,2012 年全球新感染 HSV-1 的病例约为 1.18 亿,全球流行率约为 90%^[8];2019 年在亚洲约有 50%的儿童和 70%的成年人被感染,且大多数感染发生在儿童时期^[9]。

HSV-1 通过黏膜感染后,进入神经系统,通过复杂的免疫逃逸机制在神经系统建立潜伏感染。研究报道,HSV-1 感染会通过多种途径抑制干扰素的产生,例如:ICP34.5 为 HSV-1 编码的非结构蛋白,可以通过抑制干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)磷酸化,抑制干扰素通路^[10];HSV-1 感染会引起内质网应激,这可能使其通过引起细胞凋亡实现免疫逃逸^[11]。当机体免疫力降低时,HSV-1 可以在机体内重新激活,开始其感染性病毒复制周期,一方面引起神经细胞凋亡,另一方面引起淋巴细胞浸润和炎症因子释放从而加重炎症进程^[12]。

1.2 病毒入侵

HSV-1 入侵宿主细胞是一个复杂的过程,至少需要 5 种糖蛋白的参与,包括糖蛋白 gC、gB、gH、gL 和 gD。病毒入侵细胞首先是通过 gC 介导的与细胞表面上存在的硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG)的结合。在没

有 gC 的情况下,gB 可以代替 gC 行使该功能,但 gC 缺陷型病毒粒子显示出与细胞表面的整体结合降低的现象^[13]。此后,gD 通过与 gH 和 gL 异二聚体的相互作用促进病毒与细胞融合。宿主细胞膜上有 7 种与囊膜蛋白相互作用的受体,包括疱疹病毒进入介质(herpesvirus entry mediator, HVEM)、细胞黏附分子 nectin-1 和 nectin-2、3-O-硫酸乙酰肝素(3-O-sulfated heparan sulfate, 3-OS-HS)、成对免疫球蛋白样 2 型受体(paired immunoglobulin-like type 2 receptor, PILR α)、非肌肉肌球蛋白重链 II A (nonmuscle myosin heavy chain- II A, NMHC-II A)和髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)^[14]。病毒通过 5 种囊膜糖蛋白与宿主细胞膜上的受体相互作用,最终与细胞膜融合并进入细胞。

1.3 病毒 DNA 复制与转录

HSV-1 的基因组大且结构复杂,由长独特(unique long, UL)区域和短独特(unique short, US)区域组成,侧翼为反向重复序列。该基因组包含 3 个复制起始位点:1 个 UL 区域的 OriL 起始位点以及两个在病毒基因组的重复 c 区的 OriS 起始位点。病毒 DNA 合成和核衣壳组装在细胞核中进行,病毒粒子的加工和成熟在细胞质中进行^[15]。HSV-1 在细胞内具有两个生命周期,一是产生具有感染性病毒粒子的复制周期,二是潜伏感染的生命周期。病毒基因分为 α -基因、 β -基因和 γ -基因。在产生具有感染性病毒粒子的复制周期中, α -基因参与调节病毒基因组, β -基因参与病毒 DNA 合成过程, γ -基因编码合成病毒的结构蛋白。在病毒蛋白质表达后,核衣壳在宿主细胞核中重新组装,其中囊膜蛋白附着在核衣壳的外表面上。核衣壳在从宿主细胞核离开时获得宿主细胞核膜的一部分^[16]。然后,病毒颗粒通过高尔基体和/或内质网迁移通过细胞质,并穿过细胞膜离开细胞。

HSV-1 潜伏期的生命周期包括潜伏期的建立、潜伏期的维持以及病毒重新激活 3 个步骤。潜伏期建立时,病毒基因组进入感觉神经元并发生急性感染,随后停止除了潜伏相关转录物(latency associated transcript, LAT)以外的病毒基因表达^[17]。LAT 可以抑制细胞凋亡,从而维持持续的潜伏感染。当急性感染期感染部位的免疫水平下降时,病毒基因组重新开始转录。目前,关于 LAT 在病毒重新激活过程中是否发挥着不可或缺的作用尚

不明确^[8]。

2 HSV-1 与炎症

HSV-1 是一种具有高度传染性的病毒,主要通过口-口接触传播,常引起口唇疱疹。该病毒在世界范围内非常普遍和流行,其引起的症状包括无临床症状的潜伏感染、口腔溃疡和眼睑炎症以及严重的神经性脑炎^[9]。在北美,HSV-1 是引起儿童和成人脑炎最常见的病因^[8]。不仅如此,病毒引起宿主的炎症反应常导致组织破坏、加剧疾病发展或引起后遗症,这方面需要更多关注。

2.1 HSV-1 引起的脑炎

HSV-1 是常见的嗜神经性病原体,可以在没有明显临床症状的情况下到达中枢神经系统(central nervous system, CNS)。研究表明,HSV-1 通过 4 种方式进入 CNS: 第一,通过嗅觉神经途径感染。HSV-1 可感染嗅神经元的末端,并通过神经元的逆行轴突运输进入 CNS,最终到达脑中的嗅球;第二,通过 HSV-1 外周再激活。HSV-1 可以从三叉神经节中的神经元重新激活,并通过顺行运输到达皮肤或 CNS;第三,通过脑内 HSV-1 再激活,HSV-1 也可以到达 CNS 的不同区域。据报道,CNS 内潜伏病毒的再激活可到达小脑、嗅球、额叶皮层或海马^[9];第四,通过血源途径感染。由于母体的感染,HSV-1 进入胎盘后可通过血流感染胎儿的 CNS,一旦胎儿被感染,HSV-1 就会进入大脑并感染海马体^[20]。进入 CNS 后,病毒既可以在该组织中处于静止的潜伏状态,也可以激活导致严重的急性坏死性脑炎^[16]。单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)是 HSV-1 感染产生的最严重的表现之一,死亡率可高达 97%^[19]。

HSV-1 通常引起 HSE,诱发大脑额颞区急性局灶性坏死性炎症。研究表明,虽然使用抗病毒药物 ACV 治疗可降低 HSE 患者的死亡率,但大部分患者康复后存在永久性神经系统后遗症,包括认知、记忆和行为障碍的症状,并且会增加癫痫的发病率^[21]。造成后遗症的原因可能是在 HSE 期间,机体会产生一种强有力的鞘内天然免疫反应,尽管这种免疫反应可以控制病毒感染,但也可能同时导致脑组织破坏和随之而来的神经系统后遗症^[22]。除后遗症外,HSV-1 引起的脑炎还会出现反复发作的情况,这可以归咎为病毒在宿主体内建立的终生持续感染。这种策略对于病毒的生存

至关重要,因为宿主的整个生命过程为病毒提供了定期再激活的储存库。当宿主的免疫力下降时,病毒通过再激活再次感染患者。相关研究指出,成年人中有 70% 的 HSE 病例归因于先前的 HSV-1 感染和病毒再激活^[23]。

2.2 HSV-1 与角膜炎

HSV-1 感染在角膜中可引起慢性免疫性炎症性疾病,即单纯疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK),该疾病会导致感染者出现不可逆的损伤和失明。在眼部感染期间,病毒从三叉神经节潜伏进入到角膜上皮,通过再激活作用引起炎症反应,患者特征在于角膜混浊和眼球表面新血管形成,由病毒的周期性再激活引起的复发性炎症甚至可能导致失明^[24]。在前文陈述的 7 种与 HSV-1 入侵相关的宿主细胞受体中,HVEM 最初被鉴定为囊膜蛋白 gD 的受体,是肿瘤坏死因子受体超家族成员。近年来的研究显示,HVEM 是眼部 HSV-1 感染的免疫发病机制中的重要宿主细胞蛋白质^[23]。HVEM 会在两个关键群体中表达:角膜单核细胞/巨噬细胞和多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN),此时 HVEM 除参与病毒入侵过程外,也参与病毒免疫病理过程,从而加剧眼部的疾病发展^[25],其机理目前尚不可知。Edwards 等^[26]研究表明,HVEM 可以促进角膜慢性炎症期髓细胞向角膜的聚集,从而促进炎症的发生。该研究同时指出,通过基因消融或施用免疫修饰纳米颗粒(immune-modifying nanoparticles, IMPs)治疗,可以防止免疫细胞聚集到角膜且不会阻碍病毒清除,该方法可以为治疗 HSK 慢性炎症提供新思路。

3 HSV-1 的抗感染制剂

3.1 传统的抗感染药物

自 20 世纪 80 年代以来,ACV 及其衍生物就成为预防和治疗疱疹病毒感染的首选药物。ACV 是核苷类似物,在体内必须经过三磷酸化才能发挥作用。在进入感染细胞后,ACV 的第一个磷酸化步骤主要由病毒编码的胸苷激酶(thymidine kinase, TK)实施,然后通过宿主细胞的磷酸激酶作用成为具有活性的阿昔洛韦-三磷酸,后者可以与 HSV-1 的 DNA 聚合酶结合从而抑制病毒 DNA 的复制^[27]。随着抗病毒药物的长期使用,1982 年出现了具有 ACV 耐药性的 HSV-1 毒株。据报道,在免疫力正常的人群中,ACV 耐药毒株的流行率

不到 1%, 在免疫功能不全的人群中有大约 5% 的流行率, 但是对于有骨髓移植病史的患者, 其出现耐药毒株的比例高达 25%^[28]。近期有研究在 1 例免疫功能正常的患者体内分离出了 HSV-1 耐药毒株, 由于 HSV-1 流行基数大, 潜伏感染问题严重, 这使得人们不得不重视耐药性问题, 同时也提示新型药物的研发迫在眉睫^[29]。

3.2 耐药毒株的耐药机制

研究表明, HSV-1 出现 ACV 抗性的机制主要包括两种: 1) 95% 左右的耐药毒株是由于编码胸苷激酶(TK)的基因发生突变; 2) 5% 左右的耐药毒株的出现是由于编码 DNA 聚合酶的基因发生突变^[28-30]。相关研究报道, 其分离出的对 ACV 有耐药性的毒株有 95% 是 TK 基因突变体, 其中有的是完全缺失了 TK 基因, 有的是 TK 活性低, 即编码的胸苷激酶只能磷酸化胸苷, 而不能使 ACV 发生磷酸化^[31]。DNA 聚合酶突变所导致的耐药毒株在临床上很少见, 这类耐药毒株中编码 DNA 聚合酶的基因发生改变, 使 DNA 聚合酶部分氨基酸发生变化, 从而使得 DNA 聚合酶对 ACV 等核苷类似物的敏感性降低^[30]。

3.3 新型抗 HSV-1 药物

目前抗 HSV-1 的药物研发已经取得一些新的进展。暨南大学验证了穗花杉双黄酮的抗病毒效果。其研究表明穗花杉双黄酮在体外对 HSV-1 流行毒株和 ACV 抗性毒株都有抑制效果, 该化合物主要通过抑制病毒的核酸转运来切断病毒早期感染的过程, 从而达到抗病毒的作用^[32]。此外, Schneider 等^[33]发现, 硼替佐米类的蛋白酶体抑制剂可通过阻止病毒核衣壳的入核, 抑制病毒的复制, 从而达到抗病毒的效果。

4 HSV-1 的溶瘤治疗

有学者利用 HSV-1 的嗜肿瘤特性将其改造成溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)。改造后的 HSV-1 特异性识别并感染肿瘤细胞, 导致这些细胞溶胀, 进而摧毁肿瘤^[34]; 同时, 可溶瘤的 HSV-1 无法在正常的体细胞内复制, 因而对正常细胞不具有杀伤作用, 因此可溶瘤的 HSV-1 具有特异性的抗肿瘤效果和较低的副作用^[35]。

4.1 溶瘤病毒

溶瘤病毒是裂解病毒的亚型, 其选择性地杀死癌细胞并在肿瘤内扩散而不损伤正常组织的特性使其成为癌症治疗的新希望^[34]。溶瘤病毒被用

于肿瘤治疗需要具备很多条件, 比如: 需易于通过基因工程改造以降低或增强其毒力; 必须是非致病性的, 且对肿瘤细胞具有选择性^[35]。具有溶瘤活性的 HSV-1 (oncolytic HSV-1, oHSV-1) 具有许多符合溶瘤病毒条件的优点。第一, HSV-1 具有大的基因组, 容易使用基因工程的方法进行修改; 第二, HSV-1 在细胞内复制速度快, 感染细胞种类多; 第三, 当 HSV-1 的病毒载量过高时, 可以使用抗病毒药物加以控制, 从而减少对宿主的威胁^[36]。1991 年 Martuza 等^[37]研究发现胸苷激酶(TK)缺失的 HSV-1, 即 HSV-dlspTK, 可增强胶质母细胞瘤小鼠模型的整体存活率。近年来, 更多的新型溶瘤 HSV 走进了肿瘤的临床治疗。

4.2 具有溶瘤活性的 HSV-1

迄今为止, 全世界对至少 6 种不同的 oHSV 进行了临床试验。继 HSV-dlspTK 之后, Goldstein 等^[38]构建了 hrR3 的 HSV-1 突变体, 其将细菌 *lacZ* 基因导入编码病毒 ICP6 的 *UL39* 基因中, *lacZ* 基因的插入可造成 ICP6 活性的缺失, ICP6 蛋白功能性缺失后可以阻止病毒在非分裂细胞中复制, 而在正常分裂的细胞中病毒仍然能够复制, 从而杀死复制活跃的肿瘤细胞, 达到溶瘤的效果。hrR3 毒株缺失胸苷激酶(TK)后, 仍保留了对抗病毒药物更昔洛韦(ganciclovir)的敏感性, 因而具有一定的安全性。hrR3 突变体目前已经用来治疗胰腺癌和肝癌^[38]。

T-VEC (talimogene laherparepvec) 是几种溶瘤性 HSV 之一, 已被批准用于治疗恶性黑色素瘤。由于 I 型干扰素途径的缺陷, T-VEC 可以优先在肿瘤细胞中复制, 并使肿瘤细胞更容易受到病毒的影响。T-VEC 编码的人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)有助于将抗原呈递细胞募集到注射部位^[39], 以此来激活注射部位周围的肿瘤特异性 T 效应细胞(CD8⁺ T), 促进抗肿瘤免疫应答。CD8⁺ T 细胞中的细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)是保护性抗肿瘤免疫的关键组分。已有研究发现, 肿瘤浸润性 CTL 的量与患者存活率呈正相关^[40]。综上所述, T-VEC 通过杀死黑色素瘤细胞和摄入抗原呈递细胞, 增强肿瘤相关抗原与 T 细胞的交叉呈递, 诱导强烈的抗肿瘤反应, 从而显著改善患者的生存期^[41]。

HSV1716 也是一种 oHSV, 与 T-VEC 不同的是, HSV1716 是一株 ICP34.5 缺失突变体。该毒力

因子突变体缺失了 ICP34.5 的正常功能,如前文所述 ICP34.5 可以通过减少 IRF3 磷酸化水平抑制干扰素产生,除此之外 ICP34.5 还与 LAT 的合成有关^[42]。研究报道,通过敲除 ICP34.5 可以大大降低 HSV-1 的毒力,并且该突变株在治疗胶质母细胞瘤时具有很高的安全性^[43]。

5 展望

HSV-1 不仅感染率高,而且会对机体产生严重损害。单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)造成的死亡率高达 97%。HSV-1 除了引起严重的口腔和眼部的急性炎症与慢性炎症,其持续的潜伏感染的再激活更是让患者不堪其扰。有些无临床症状的携带者除了有再次发病的可能,还会持续的排毒,这对周围的接触者造成潜在的威胁^[19]。目前,HSV-1 潜伏感染的机制及检测手段都不是很明显,仍是未来 HSV-1 的重点研究方向之一。

HSV-1 耐药性的出现对新药研发提出了更高的要求,找到一种行之有效的抗病毒药物也是未来研究的重点之一。抗病毒药物的研究可以基于病毒复制周期中入侵、复制、转录、翻译 4 个阶段的机理,设计药物阻断这 4 个过程,从而达到抗病毒的效果,如广谱的抗病毒药物 ACV 就是靶向病毒基因组的复制。随着 HSV-1 感染机制研究的深入,国内外肯定会有更加有效的药物问世。本课题组也在开展新型病毒抑制剂的一系列探索,并发现生物碱高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)可通过抑制 eIF4E 的磷酸化来抑制病毒 mRNA 的翻译,从而抑制包括 HSV-1 在内的多种病毒复制^[44]。

溶瘤型 HSV-1 的研究为癌症的治疗提供了新的思路,也让广大的癌症患者有了治疗的新方案。目前,国内也有许多企业在积极地研发和生产溶瘤 HSV。深圳市亦诺微医药科技有限公司研发的 oHSV 专性载体及其构建体的构建制造技术已获得国家专利;北京奥源和力生物科技有限公司研发的单纯疱疹病毒注射液(OrienX010)正处于 I 期临床试验阶段,主要用于恶性黑色素瘤的治疗;武汉滨会生物科技股份有限公司研制的溶瘤 I 型单纯疱疹病毒注射液 T-VEC 可用于肿瘤治疗,目前已经获 FDA 批准上市。尽管 oHSV 在临床试验中表现出了良好的安全性和有效性,但是在应用中仍存在一定的局限性。目前,将溶瘤病毒用于治疗的方法局限于通过瘤内注射来使其起

到杀伤肿瘤细胞的作用,这样虽然可以让病毒最大限度的在肿瘤细胞内复制,并且对于浅表性的实体瘤确实可以起到很不错的疗效,但是对很多非浅表性的实体瘤与转移瘤却存在病毒输送困难^[45]。找到一种更加完美的给药或者治疗方式,使溶瘤病毒对更多的肿瘤产生治疗效果,是我们大家共同努力的方向。

参考文献(References):

- [1] DUARTE L F, FARIAS M A, ÁLVAREZ D M, *et al.* Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13: 46.
- [2] ARMIEN A G, HU S, LITTLE M R, *et al.* Chronic cortical and subcortical pathology with associated neurological deficits ensuing experimental herpes encephalitis[J]. *Brain Pathology*, 2010, 20(4): 738–750.
- [3] KOGANTI R, YADAVALLI T, SHUKLA D. Current and emerging therapies for ocular herpes simplex virus type-1 infections[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(10): 429.
- [4] LAIRSON D R, BEGLEY C E, REYNOLDS T F, *et al.* Prevention of herpes simplex virus eye disease: a cost-effectiveness analysis[J]. *Archives of Ophthalmology*, 2003, 121(1): 108–112.
- [5] SAHA D, WAKIMOTO H, RABKIN S D. Oncolytic herpes simplex virus interactions with the host immune system[J]. *Current Opinion in Virology*, 2016, 21: 26–34.
- [6] GANGI A, ZAGER J S. The safety of talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2017, 16(2): 265–269.
- [7] KUKHANOVA M K, KOROVINA A N, KOCEHTKOV S N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors[J]. *Biochemistry*, 2014, 79(13): 1635–1652.
- [8] LOOKER K J, MAGARET A S, MAY M T, *et al.* Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140765.
- [9] KHADR L, HARFOUCHE M, OMORI R, *et al.* The epidemiology of herpes simplex virus type 1 in Asia: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(5): 757–772.
- [10] MANIVANH R, MEHRBACH J, KNIFE D M, *et al.* Role of herpes simplex virus 1 γ 34.5 in the regulation of IRF3 signaling[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(23): e01156–17.
- [11] SU C, ZHAN G, ZHENG C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update[J]. *Virology Journal*, 2016, 13: 38.
- [12] MARQUES C P, HU S, SHENG W, *et al.* Microglial cells initiate vigorous yet non-protective immune responses during HSV-1 brain infection[J]. *Virus Research*, 2006, 121(1): 1–10.
- [13] AGELIDIS M, SHUKLA D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years[J]. *Future Virology*, 2015, 10(10): 1145–1154.
- [14] WANG S, LJUBIMOV A V, JIN L, *et al.* Herpes simplex virus 1 latency and the kinetics of reactivation are regulated by a complex network of interactions between the herpesvirus entry mediator, its ligands (gD, BTLA, LIGHT, and CD160), and the latency-associated transcript[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(24): e01451–18.

- [15] WELLER S K, COEN D M. Herpes simplex viruses: mechanisms of DNA replication[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012, 4(9): a013011.
- [16] EVERETT R D. HSV-1 biology and life cycle[J]. Methods in Molecular Biology, 2014, 1144: 1-7.
- [17] NICOLL M P, PROENÇA J T, EFSTATHIOU S. The molecular basis of herpes simplex virus latency[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2012, 36(3): 684-705.
- [18] 孙博强, 王琼艳, 潘冬立. 单纯疱疹病毒潜伏和激活机制研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版) (SUN Bo-qiang, WANG Qiong-yan, PAN Dong-li. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)), 2019, 48(1): 89-101.
- [19] BRADSHAW M J, VENKATESAN A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(3): 493-508.
- [20] BURGOS J S, RAMIREZ C, GUZMAN-SANCHEZ F, *et al.* Hermatogenous vertical transmission of herpes simplex virus type 1 in mice[J]. Journal of Virology, 2006, 80(6): 2823-2831.
- [21] JOHANSSON E, LANGE S, BERGSTRÖM T, *et al.* Increased level of compleasomes in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis[J]. Journal of Neurovirology, 2018, 24(6): 702-711.
- [22] LIND L, STUDAHL M, PERSSON BERG L, *et al.* CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis[J]. Journal of Neuroinflammation, 2017, 14: 134.
- [23] STEINER I, BENNINGER F. Update on herpes virus infections of the nervous system[J]. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2013, 13: 414.
- [24] RICCIO R E, PARK S J, LONGNECKER R, *et al.* Characterization of sex differences in ocular herpes simplex virus 1 infection and herpes stromal keratitis pathogenesis of wild-type and herpesvirus entry mediator knockout mice[J]. mSphere, 2019, 4(2): e00073-19.
- [25] EDWARDS R G, LONGNECKER R. Herpesvirus entry mediator and ocular herpesvirus infection: more than meets the eye[J]. Journal of Virology, 2017, 91(13): e00115-17.
- [26] EDWARDS R G, KOOP S J, IFERGAN I, *et al.* Murine corneal inflammation and nerve damage after infection with HSV-1 are promoted by HVEM and ameliorated by immune-modifying nanoparticle therapy[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017, 58(1): 282-291.
- [27] BESTMAN-SMITH J, BOIVIN G. Drug resistance patterns of recombinant herpes simplex virus DNA polymerase mutants generated with a set of overlapping cosmids and plasmids[J]. Journal of Virology, 2003, 77(14): 7820-7829.
- [28] SAUERBREI A, BOHN K, HEIM A, *et al.* Novel resistance-associated mutations of thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 and type 2[J]. Antiviral Therapy, 2011, 16(8): 1297-1308.
- [29] BERGMANN M, BEER R, KOFLER M, *et al.* Acyclovir resistance in herpes simplex virus type I encephalitis: a case report [J]. Journal of Neurovirology, 2017, 23(2): 335-337.
- [30] PIRET J, BOIVIN G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55(2): 459-472.
- [31] PAN D, KAYE S B, HOPKINS M, *et al.* Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient[J]. Journal of Infectious Diseases, 2014, 209(3): 345-349.
- [32] LI F, SONG X, SU G, *et al.* Amentoflavone inhibits HSV-1 and ACV-resistant strain infection by suppressing viral early infection[J]. Viruses, 2019, 11(5): 466.
- [33] SCHNEIDER S M, PRITCHARD S M, WUDIRI G A, *et al.* Early steps in herpes simplex virus infection blocked by a proteasome inhibitor[J]. mBio, 2019, 10(3): e00732-19.
- [34] BRAIDWOOD L, GRAHAM S V, GRAHAM A, *et al.* Oncolytic herpes viruses, chemotherapeutics, and other cancer drugs[J]. Oncolytic Virotherapy, 2013, 2: 7-74.
- [35] MAROUN J, MUÑOZ-ALÍA M, AMMAYAPPAN A, *et al.* Designing and building oncolytic viruses[J]. Future Virology, 2017, 12(4): 193-213.
- [36] MA W, HE H, WANG H. Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy[J]. BioMed Central Immunology, 2018, 19: 40.
- [37] MARTUZA R L, MALICK A, MARKERT J M, *et al.* Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant[J]. Science, 1991, 252(5007): 854-856.
- [38] GOLDSTEIN D J, WELLER S K. Herpes simplex virus type 1-induced ribonucleotide reductase activity is dispensable for virus growth and DNA synthesis: isolation and characterization of an ICP6 lacZ insertion mutant[J]. Journal of Virology, 1988, 62(1): 196-205.
- [39] SUN L, FUNCHAIN P, SONG J M, *et al.* Talimogene Laherparepvec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: a case series[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2018, 6: 36.
- [40] YLÖSMÄKI E, MALORZO C, CAPASSO C, *et al.* Personalized cancer vaccine platform for clinically relevant oncolytic enveloped viruses[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(9): 2315-2325.
- [41] RUSSELL L, PENG K W. The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 7(2): 16.
- [42] CASSADY K A, PARKER J N. Herpesvirus vectors for therapy of brain tumors[J]. The Open Virology Journal, 2010, 4(1): 103-108.
- [43] STREBY K A, GELLER J I, CURRIER M A. Intratumoral injection of HSV1716, an oncolytic herpes virus, is safe and shows evidence of immune response and viral replication in young cancer patients[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(14): 3566-3574.
- [44] DONG H J, WANG Z H, MENG W, *et al.* The natural compound homoharringtonine presents broad antiviral activity *in vitro* and *in vivo*[J]. Viruses, 2018, 10(11): 601.
- [45] TOTSCH S K, SCHLAPPI C, KANG K D, *et al.* Oncolytic herpes simplex virus immunotherapy for brain tumors: current pitfalls and emerging strategies to overcome therapeutic resistance[J]. Oncogene, 2019, 38(34): 6159-6171.