



简析猴 B 病毒在人类的致死性

李晋文, 向志光*

(中国医学科学院医学实验动物研究所 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 非人灵长类动物与人类具有相似的遗传、解剖和生理结构, 广泛应用于生物医学研究。猴 B 病毒 (猴疱疹病毒 1 型) 是一种非人灵长类所携带的人兽共患病原体, 当感染其自然宿主恒河猴时没有明显的临床症状, 但感染人类时, 可引起人类致死性脑炎、脑脊髓炎和神经系统后遗症的发生。本文将简要分析猴 B 病毒感染人类造成严重后果的原因。

【关键词】 猴 B 病毒; 人类感染

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 09-0098-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.09.019

A glance at the lethality of monkey B virus in humans

Li Jin-wen, XIANG Zhi-guang*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100021, China)

【Abstract】 Nonhuman primates are widely used in biomedical researches because of their genetic, anatomical and physiological similarities to humans. As a zoonotic pathogen, the monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) does not cause serious symptoms when it infects its natural host, macaques. However, this pathogen can result in lethal encephalitis, encephalomyelitis and neurological sequelae when it infects humans. This article will briefly discuss the reasons why the monkey B virus causes such serious consequences in humans.

【Key words】 Monkey B virus; Human infection

猴 B 病毒是非人灵长类动物携带的最具潜在危险的人兽共患病毒, 可以引起人和猴共患的烈性传染病。猴 B 病毒又称为猴疱疹病毒 1 型。属于疱疹病毒科, α 疱疹病毒亚科, 和人类单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus 1, HSV-1) 和人类单纯疱疹病毒 2 型 (herpes simplex virus 2, HSV-2) 同为单纯疱疹病毒属的成员^[1]。

当猴 B 病毒感染其自然宿主恒河猴时呈良性经过, 不会导致明显的临床症状。其临床表现与 HSV-1 感染人类相似^[2]。其特征性症状是在舌背面和口腔黏膜与皮肤交界的口唇部及口腔内其他部位出现小疱疹, 随后疱疹破裂, 形成溃疡, 表面有

纤维素性渗出, 而后形成痂皮, 常于 7~14 d 自愈, 不留瘢痕。B 病毒可长期潜伏在上呼吸道或泌尿生殖器官附近的神经节及组织器官内, 经唾液、尿液和生殖器分泌物间歇性排毒^[3]。其机制和 HSV 相似, 初次的病毒复制发生在黏膜感染部位, 然后由感觉和运动神经末梢摄入, 通过轴突运输至感觉神经元中, 潜伏在感觉神经节, 在潜伏期期间, 病毒不再复制。B 病毒可以从潜伏状态激活, 通过神经元轴索传至黏膜上皮细胞重新复制, 复发感染可导致病毒的间歇性释放, 社交压力、运输、免疫抑制或新的饲养环境都可以增加病毒再次活化和释放的可能性^[4, 5]。B 病毒主要经交配、咬伤或抓伤、带毒唾

[作者简介] 李晋文(1990-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 实验动物质量控制。E-mail: elberra_ljw@163.com

[通讯作者] 向志光(1980-), 男, 副研究员, 免疫学博士, 研究方向: 实验动物质量控制。E-mail: xiangzhg@yahoo.com

液经损伤的皮肤或黏膜直接传播,也可以通过污染物间接传播^[2]。

猴 B 病毒在某些环境因素和社会因素的影响下,可以跨越物种屏障感染人类。B 病毒通过被猴抓伤、咬伤、针头刺伤、笼具刮伤和黏液飞溅等引起人的感染^[2, 6]。目前人与人之间的传播仅有一例报道^[7]。B 病毒感染人类典型的临床经过出现在暴露 1~3 d 后,出现类似感冒的症状,在暴露部位有水疱损伤,并伴有发热、肌肉痛、疲劳和头痛的症状,其他症状还包括淋巴管炎、恶心、呕吐和腹痛。随着病毒的传播,中枢或外周神经系统也出现感染症状,包括共济失调、过高热、麻痹和躁动。未经治疗的感染者死亡率高达 80%,且幸存者也会出现神经后遗症及进一步神经功能的恶化^[8, 9]。

猴 B 病毒和 HSV 是同源的两病毒,人类和恒河猴起源于共同的祖先猿类,随着生物进化的进程,两种病毒与各自宿主协同进化。人类和恒河猴处于不同的生态位,二者之间存在天然的环境屏障,在某些自然因素和人为因素的作用下,有可能引起生态位的交叉,导致猴 B 病毒暴露的风险。猴 B 病毒只有通过跨越环境屏障,才有可能造成人类的感染,感染后所表现的临床症状和转归则取决于病毒毒力以及宿主和病毒之间的相互作用。

1 环境屏障

限制不同宿主之间的接触机会可能是预防新发病毒性疾病的一条重要途径。动物宿主和人类宿主间的接触是病毒发生宿主转变的先决条件,这一过程受地理、生态和人为等因素的影响。影响宿主物种地理分布的因素:野生动物贸易和物种的引进;狩猎等减少行为分离可以促进病毒在新宿主种群内的传播^[10]。人为因素的改变,包括社会和人口因素的变化,如人口增长和旅游等;人类行为,如科学研究等;环境变化,如森林砍伐和农业扩张等都可能促进病毒从动物宿主向人类的传播^[11]。19 世纪 40 年代到 50 年代之间,由于科学研究,动物园濒临灭绝物种的繁殖以及驯养业发展等的需求不断扩大,欧洲和美国引进非人灵长类的数量也不断增加,且引进的非人灵长类主要来源于自然栖息地捕获的野生动物。这种自然干预的行为在满足人类自身发展需求,比如提供科学实验资源等的同时,非人灵长类所携带病原体也导致了流行性疾病的爆发,B 病毒感染人类的事例随之开始出现,感染一

般发生于操作恒河猴实验的相关科研人员和饲养人员^[6, 12, 13]。因此,野生非人灵长类的捕获、引进,科学实验研究这些因素都有可能增加人类和 B 病毒自然宿主之间的接触机会,从而促发 B 病毒的宿主转移。

2 病毒毒力的改变

2.1 细胞受体和病毒嗜性的影响

病毒嗜性传统意义上是指病毒性疾病所表现出的症状特征。病毒的病理和生理特征决定了病毒的感染特性和疾病的临床表现,每一种病毒都有其独特的病毒嗜性。病毒嗜性取决于宿主和病毒两方面的因素。宿主方面,取决于细胞是否具有特异性的受体;病毒方面,在于其蛋白和宿主相互作用的特异性。

细胞受体作为病毒嗜性最主要的决定因素,表达于不同类型的组织细胞,其分布限制了病毒感染和病毒传播的细胞类型。从生物进化的角度来讲,属于同源病毒的不同病毒都有其特定的可感染宿主,宿主细胞受体的分布决定了同源病毒感染的种属特异性。下面以 HSV 为例来说明这一过程。HSV 进入细胞过程需要糖蛋白 B (gB)、D (gD)、H (gH) 和 L (gL) 的参与(见表 1)^[14]。

gD 与对应受体的结合是病毒进入细胞的关键环节。HSV 通过 gD 与细胞表面受体的结合,触发其他病毒糖蛋白的构象改变,从而导致膜融合,病毒进入细胞^[15, 16]。HSV 和 B 病毒是同源 α 疱疹病毒,研究表明,nectin-1 也可以介导 B 病毒糖蛋白和细胞之间的融合,而且,B 病毒的高效复制只发生在 nectin-1 的表达细胞中,说明 B 病毒只能由 nectin-1 介导进入细胞。也就是说,nectin-1 是 B 病毒感染的“主导”受体^[17]。因此推测,B 病毒通过 nectin-1 的介导进入细胞或许可以解释 B 病毒能感染人类的原因,nectin-1 的分布决定了 B 病毒与 HSV 类似的嗜神经特性。但是,介导 HSV 进入细胞的 gD 受体疱疹病毒侵入介体 (herpes virus entry mediator, HVEM) 却不能介导 B 病毒糖蛋白引起的细胞融合^[18, 19]。因此推测,HSV 和 B 病毒均可通过 nectin-1 的介导进入细胞,很可能是由于二者同源的病毒基因结构,然而,由于 HSV 和 B 病毒糖蛋白结合受体的差异性,可能会导致病毒蛋白和同一宿主的相互作用受到影响,从而使 B 病毒的毒性,嗜性或发病机理发生改变。

表 1 参与 HSV 进入细胞的病毒蛋白和细胞靶点

Tab. 1 Viral proteins and cellular targets involved in the entry of HSV

步骤 Steps of entry	病毒蛋白 Viral proteins	细胞靶点 Cellular targets	备注 Comments
首次结合 Initial binding	gC/gB	硫酸乙酰肝素(普遍存在于细胞表面) Heparan sulfate (ubiquitous on cell surface)	也可由其他病毒糖蛋白介导 Can be mediated by alternative viral glycoproteins
进一步附着 Further attachment	gD	HVEM(淋巴细胞、上皮细胞、成纤维细胞表面) nectin-1/nectin-2(神经细胞、上皮细胞、成纤维细胞表面) HVEM (on the surface of lymphocytes, epithelial cells and fibroblasts) nectin-1/nectin-2 (on the surface of neurons, epithelial cells and fibroblasts)	不同细胞运用不同的受体 Various receptors are used for different types of cells
融合 Fusion	gD + gB + (gH-gL)	细胞膜 Plasma membrane	需要所有病毒蛋白共同参与 Involvement of all the listed viral glycoproteins is required

注:HVEM:肿瘤坏死因子家族的成员;nectins:免疫球蛋白超家族的成员。

Note. HVEM: a member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor family. nectins: members of the immune globulin super family.

2.2 遗传隔离的作用

不同种属宿主之间的亲缘进化可能是影响病毒宿主转变的一个关键因素。人类和猴起源源于共同的祖先猿猴。猴 B 病毒自然感染恒河猴、食蟹猴、豚尾猴、日本猕猴,在某些外在因素的影响下,可以传播至人类。尽管如此,宿主之间的接触几率和接触频率对于病毒宿主的转变可能更为重要。据报道,目前人类感染 B 病毒的案例仅出现在欧洲和美国,国内尚未见 B 病毒感染人的确切报道,而在中国、印度和东南亚,即恒河猴自然栖息的地区,尽管有一群体从事与恒河猴相关的动物实验工作,或者有过反复暴露(咬伤和抓伤)的经历,但并未有过 B 病毒感染的报道^[20, 21]。因此推测,除 B 病毒感染未被确定的因素之外, B 病毒的宿主转变可能与亚、欧人群之间物种差异有关。由于亚裔人群和恒河猴的生态位距离较近,密切接触的机会较多,因此在进化过程中可能形成了针对 B 病毒的适应机制,而欧洲人群因不具备这样的条件,最终导致致死性疾病的发生。此外,在其他病毒的研究中也发现,人类组织相容性抗原(human leukocyte antigen, HLA)的种族遗传变异极大地影响宿主对乙肝病毒、丙肝病毒和人类免疫缺陷病毒的易感性及免疫反应^[22-26],由此推测,不同种族的人群对 B 病毒易感性可能也存在差异。

病毒在亲缘关系相近(如属内物种之间)的物种之间的传播也可能受到相似病原体的交叉免疫或针对相似病毒病原体的先天免疫抵抗。B 病毒和 HSV 基因组结构相似,氨基酸序列一致性为 62.5%,二者病毒蛋白之间存在强烈的抗原抗体交

叉反应^[27-29]。而调查数据显示,非洲和美洲人类单纯疱疹病毒 2 型(HSV-2)感染率最高,欧洲西部和南部次之,然后是欧洲和北美北部,亚洲最低,不同地区感染率差异较大。人类单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)感染率则根据国家、地域和年龄各有不同,平均在 50% 以上^[30-34]。因此推测,针对 HSV 的抗体可能对 B 病毒有交叉免疫和免疫抵抗的作用。

2.3 免疫应答途径的改变

HSV 和人类在协同进化的过程中,病毒和宿主之间的竞争持续存在,但在这一过程中,HSV 具有快速进化的优势,从而更好地适应宿主环境。HSV 进化出一系列逃逸宿主免疫监视的机制,得以在宿主感觉神经元中长期潜伏感染。然而 B 病毒跨物种感染人类时,由于不存在类似于 HSV 和人类的协同进化过程,因此病毒感染诱发机体产生的免疫应答相较 HSV 而言存在明显差异。

2.3.1 CD8⁺ T 细胞介导的细胞免疫应答

CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)是病毒诱导的免疫病理损伤最主要的细胞介质,CTL 通过识别细胞表面的 MHC-1 类分子杀伤靶细胞。而 HSV 可以通过其基因编码的 ICP47 蛋白与抗原处理相关转运体(transporter associated with antigen processing, TAP)的结合,抑制抗原肽转运至内质网,从而阻断 MHC-抗原肽复合物的形成,下调 MHC-1 类分子在细胞表面的表达,最终逃避 CD8⁺ T 细胞的活化,避免适应性免疫系统的识别,逃逸宿主的免疫监视^[35, 36]。截然相反的是,研究发现 B 病毒感染人类包皮成纤维细胞和猕猴肾脏上皮细胞后, MHC-1 类分子下调的比例都不超过

20%, 相对于正常未感染的细胞差异无显著性。导致这一结果的原因是, B 病毒基因缺乏与 TAP 结合的 ICP47 蛋白的编码序列, 因此无法生成 ICP47 来阻断抗原肽的运输^[37]。因而可以得出以下结论: B 病毒由于缺乏 TAP 结合域, 故感染细胞后不能通过抑制抗原肽的转运, 下调 MHC-1 类的表达, 从而活化 CTL 细胞, 启动 CD8⁺ T 细胞介导的细胞免疫应答。由此推测, 相对于与人类协同进化了数百万年的 HSV, B 病毒这种异常的免疫调节机制在清除病毒的同时, 也对靶细胞进行杀伤和破坏, 病毒随着感染细胞的降解而被释放到胞质外, 造成 B 病毒在机体内的进一步传播和蔓延。这可能是 B 病毒感染人类时引起致死性脑炎、脑脊髓炎和神经后遗症发生的重要因素之一。

2.3.2 针对 NK 细胞活化的抑制

天然杀伤细胞(NK 细胞)在先天性和适应性免疫应答中扮演非常重要的角色, 可通过多种途径杀伤靶细胞。当 NK 细胞识别“丢失自我”的信号, 即靶细胞抑制信号减弱时, NK 细胞能识别靶细胞而活化。靶细胞通过 MHC-1 类分子的下调和丢失, 一方面阻断 CD8⁺ T 细胞介导的细胞免疫系统的识别, 另一方面打破抑制和活化信号的平衡, 从而使 NK 细胞活化。研究表明, HSV-1 感染宿主细胞时, 细胞表面 MHC-1 类分子表达下调, 激活 NK 细胞发挥杀伤作用^[38], 限制病毒在细胞内的复制^[39]。然而, Furukawa^[37]等通过对 MHC-1b 类分子 HLA-E 和 HLA-G 表达情况的观察研究, 发现 B 病毒感染宿主细胞后, HLA-E 和 HLA-G 的表达显著上调。其中, HLA-G 可与 KIR2DL4 抑制型受体结合; 而 HLA-E 与 $\beta 2$ 微球蛋白的形成相关, 可作为配体将 MHC-1a 类分子前导肽呈递给 NK 细胞抑制型受体 CD94/NKG2A, 介导抑制性信号的传导。因此可以得出结论, B 病毒通过上调 MHC-1b 类分子在感染细胞表面的表达, 并将靶细胞抑制信号传递给 NK 细胞, 从而抑制 NK 细胞的活化, 这可能是人类感染 B 病毒时病毒复制和传播不受限制的另外一个重要因素。

此外, HLA-G 有七个亚型, 在不同的细胞差异表达, 除了抑制 NK 细胞活化外, 膜结合亚型 HLA-G1、HLA-G2、HLA-G3 和 HLA-G4 参与抑制 CTL^[40, 41], 可溶性 HLA-G5 和 HLA-G1 参与多种免疫抑制机制, 如炎性细胞因子的损伤、T 细胞、树突状细胞和巨噬细胞的调节^[42]和抑制 T 细胞的趋化作用^[43]。这些免疫抑制机制对 B 病毒在宿主体内的传播和 B

病毒毒力的增强也有额外的影响。

2.4 病毒毒力的遗传决定因素

病毒毒力的强弱和其他病毒一样, 取决于病毒基因的结构, 病毒基因通过病毒结构蛋白和非结构蛋白的表达以及非编码序列的表达调控病毒毒力。历经数百万年的进化, 毒力基因被不断整合和调整, 以促进病毒在宿主环境中的适应, 从而造成 B 病毒和 HSV 之间以及 B 病毒不同基因型之间的遗传差异。

研究通过对恒河猴体内分离得到的 B 病毒(E2490 株)完整 DNA 序列测序分析, 确定其总基因组长度为 156 789 bp, (G + C) 含量为 74.5%, 具有 α 疱疹病毒全部的基因组结构特征。在鉴定出的 74 个基因中, 其编码蛋白除一个外均发现与已知的 HSV 氨基酸序列同源, B 病毒和 HSV 氨基酸一致性从 26.6% (US5) 到 87.7% (UL15) 不等, 但 B 病毒缺乏 HSV γ 34.5 基因的同源物。HSV γ 34.5 基因编码一种神经毒性因子 ICP34.5, 后者具有至少两种已知的功能: 一种功能是通过改变蛋白磷酸酶 1 的活性, 使其失去对翻译起始因子 eIF2 的脱磷酸作用, 从而抑制蛋白激酶 R 的抗病毒作用; 另一种功能是在外周和中枢神经系统神经元细胞内复制^[44]。从猕猴和人体分离到的其他两个病毒株也证实了这个基因的缺失^[45, 46]。由此推测, B 病毒可能由于 ICP34.5 的缺乏, 使其不能在神经元中高效复制并逃逸免疫系统的监视, 从而表现为病毒毒力的增强。

此外, 目前发现 B 病毒存在三种不同的基因型, 即(1)恒河猴和日本猕猴分离株; (2)食蟹猴分离株; (3)豚尾猴分离株, 且三种基因型与起源地直接相关^[47]。这项研究已经被后续研究所证实^[48, 49]。目前为止, 发现只有从恒河猴分离的毒株感染人类时可致死, 而其他分离株尚未发现感染致死的事例。因此推测, 来源于不同地区不同猕猴种类的 B 病毒与各自相应宿主协同进化过程中, 毒株基因结构可能在逐渐发生变化, 基因编码的跨膜相关蛋白以及与毒力相关的蛋白结构和分布也随之出现差异, 故而病毒基因结构的变异可能也是影响病毒毒力的因素之一。

由于非人灵长类在生物医学研究中的广泛应用, 人类感染 B 病毒的潜在风险成为威胁人类健康的重要因素。为了控制 B 病毒在人类中的感染, 预防 B 病毒的跨物种传播, 避免新的病毒性疾病的流

行,我们应当深入了解 B 病毒生物特性、结构和影响其跨越物种感染人类的多种因素,并做出相应对策,包括改进传统的检测方法、开发有效的疫苗和抗病毒药物等。除此之外,我们还应该积极采取传统的感染控制措施,包括对恒河猴进行健康监测和定期检疫;在筛查、检疫和实验期间,按动物福利的要求合理饲养动物;对实验人员进行技术培训和生物安全教育,尽可能完善安全措施,暴露感染后妥善处理并及时报告,正确使用防护设备等;在饲养过程中,发现感染或可疑感染需进行隔离等。还有一些辅助性策略,诸如降低人类对自然界的人为改变等。

参考文献:

- [1] Lerche NW, Simmons JH. Beyond specific pathogen-free: biology and effect of common viruses in macaques [J]. *Comp Med*, 2008, 58(1): 8-10.
- [2] Elmore D, Eberle R. Monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) [J]. *Comp Med*, 2008, 58(1): 11-21.
- [3] Estep RD, Messaoudi I, Wong SW. Simian herpesviruses and their risk to humans [J]. *Vaccine*, 2010, 28(Suppl 2): B78-B84.
- [4] Zwartouw HT, Boulter EA. Excretion of B virus in monkeys and evidence of genital infection [J]. *Lab Anim*, 1984, 18(1): 65-70.
- [5] Chellman GJ, Lukas VS, Eugui EM, et al. Activation of B virus (*Herpesvirus simiae*) in chronically immunosuppressed cynomolgus monkeys [J]. *Lab Anim Sci*, 1992, 42(2): 146-151.
- [6] Weigler BJ. Biology of B virus in macaque and human hosts: a review [J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(2): 555-567.
- [7] Holmes GP, Hilliard JK, Klontz KC, et al. B virus (*Herpesvirus simiae*) infection in humans; epidemiologic investigation of a cluster [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 112(11): 833-839.
- [8] Freifeld AG, Hilliard J, Southers J, et al. A controlled seroprevalence survey of primate handlers for evidence of asymptomatic herpes B virus infection [J]. *J Infect Dis*, 1995, 171(4): 1031-1034.
- [9] Perlino C, Hilliard J, Koehler J. Fatal *Cercopithecine herpesvirus 1* (B virus) infection following a mucocutaneous exposure and interim recommendations for worker protection [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1998, 47(49): 1073-1076, 1083.
- [10] Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases [M]. Palgrave Macmillan UK, 2001.
- [11] Patz JA, Daszak P, Tabor GM, et al. Unhealthy landscapes: policy recommendations on land use change and infectious disease emergence [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(10): 1092-1098.
- [12] Huff JL, Barry PA. B-virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) infection in humans and macaques; potential for zoonotic disease [J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(2): 246-250.
- [13] Palmer AE. B virus, *Herpesvirus simiae*: historical perspective [J]. *J Med Primatol*, 1987, 16(2): 99-130.
- [14] Spear PG. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry [J]. *Cell Microbiol*, 2004, 6(5): 401-410.
- [15] Krummenacher C, Supekar VM, Whitbeck JC, et al. Structure of unliganded HSV gD reveals a mechanism for receptor-mediated activation of virus entry [J]. *EMBO J*, 2005, 24(23): 4144-4153.
- [16] Cocchi F, Fusco D, Menotti L, et al. The soluble ectodomain of herpes simplex virus gD contains a membrane-proximal pro-fusion domain and suffices to mediate virus entry [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(19): 7445-7450.
- [17] Fan Q, Longnecker R. Is nectin-1 the "master" receptor for deadly herpes B virus infection? [J]. *Virulence*, 2012, 3(4): 405-419.
- [18] Li L, Qiu Z, Li Y, et al. Herpes B virus gD interaction with its human receptor—an *in silico* analysis approach [J]. *Theor Biol Med Model*, 2014, 11: 27.
- [19] Fan Q, Amen M, Harden M, et al. Herpes B virus utilizes human nectin-1 but not HVEM or PILR α for cell-cell fusion and virus entry [J]. *J Virol*, 2012, 86(8): 4468-4476.
- [20] Engel GA, Jones-Engel L, Schillaci MA, et al. Human exposure to herpesvirus B-seropositive macaques, Bali, Indonesia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(8): 789-795.
- [21] Jones-Engel L, Engel GA, Heidrich J, et al. Temple monkeys and health implications of commensalism, Kathmandu, Nepal [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(6): 900-906.
- [22] Yu XG, Addo MM, Perkins BA, et al. Differences in the expressed HLA class I alleles effect the differential clustering of HIV type 1-specific T cell responses in infected Chinese and Caucasians [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, 20(5): 557-564.
- [23] Li X, Liu W, Wang H, et al. The influence of HLA alleles and HBV subgenotypes on the outcomes of HBV infections in Northeast China [J]. *Virus Res*, 2012, 163(1): 328-333.
- [24] Roe DL, Lewis RE, Cruse JM. Association of HLA-DQ and -DR alleles with protection from or infection with HIV-1 [J]. *Exp Mol Pathol*, 2000, 68(1): 21-28.
- [25] Winchester R, Chen Y, Rose S, et al. Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1 * 1501 and those encoding HLA-DR13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted human immunodeficiency virus 1 infection in different ethnic groups: determination by an automated sequence-based typing method [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(26): 12374-12378.
- [26] Singh R, Kaul R, Kaul A, et al. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(12): 1770-1787.
- [27] Mertz GJ, Rosenthal SL, Stanberry LR. Is herpes simplex virus type 1 (HSV-1) now more common than HSV-2 in first episodes

- of genital herpes? [J]. Sex Transm Dis, 2003, 30(10): 801 – 802.
- [28] Hilliard JK, Black D, Eberle R. Simian alphaherpesviruses and their relation to the human herpes simplex viruses [J]. Arch Virol, 1989, 109(1–2): 83–102.
- [29] Perelygina L, Patrusheva I, Zurkuhlen H, et al. Characterization of B virus glycoprotein antibodies induced by DNA immunization [J]. Arch Virol, 2002, 147(11): 2057–2073.
- [30] Kortekangas-Savolainen O, Orhanen E, Puodinketo T, et al. Epidemiology of genital herpes simplex virus type 1 and 2 infections in southwestern Finland during a 10-year period (2003–2012) [J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(4): 268–271.
- [31] Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Ljubin-Sternak S, et al. Herpes simplex virus infection in the Croatian population [J]. Scand J Infect Dis, 2011, 43(11–12): 918–922.
- [32] Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, et al. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico [J]. Vaccine, 2013, 31(44): 5067–5074.
- [33] Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999–2010 [J]. J Infect Dis, 2014, 209(3): 325–333.
- [34] Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review [J]. J Infect Dis, 2002, 186 Suppl 1: S3–28.
- [35] Neumann L, Kraas W, Uebel S, et al. The active domain of the herpes simplex virus protein ICP47: a potent inhibitor of the transporter associated with antigen processing (TAP) [J]. J Mol Biol, 1997, 272(4): 484–492.
- [36] Tomazin R, Hill AB, Jugovic P, et al. Stable binding of the herpes simplex virus ICP47 protein to the peptide binding site of TAP [J]. EMBO J, 1996, 15(13): 3256–3266.
- [37] Vasiredi M, Hilliard J. Herpes B virus, *Macacine herpesvirus 1*, breaks simplex virus tradition via major histocompatibility complex class I expression in cells from human and macaque hosts [J]. J Virol, 2012, 86(23): 12503–12511.
- [38] Huard B, Früh K. A role for MHC class I down-regulation in NK cell lysis of herpes virus-infected cells [J]. Eur J Immunol, 2000, 30(2): 509–515.
- [39] Rager-Zisman B, Quan PC, Rosner M, et al. Role of NK cells in protection of mice against herpes simplex virus-1 infection [J]. J Immunol, 1987, 138(3): 884–888.
- [40] Riteau B, Rouas-Freiss N, Menier C, et al. HLA-G2, -G3, and -G4 isoforms expressed as nonmature cell surface glycoproteins inhibit NK and antigen-specific CTL cytotoxicity [J]. J Immunol, 2001, 166(8): 5018–5026.
- [41] Riteau B, Menier C, Khalil-Daher I, et al. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class I-mediated NK lysis inhibition [J]. Int Immunol, 2001, 13(2): 193–201.
- [42] Pistoia V, Morandi F, Wang X, et al. Soluble HLA-G: Are they clinically relevant? [J]. Semin Cancer Biol, 2007, 17(6): 469–479.
- [43] Morandi F, Ferretti E, Bocca P, et al. A novel mechanism of soluble HLA-G mediated immune modulation: downregulation of T cell chemokine receptor expression and impairment of chemotaxis [J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11763.
- [44] Perelygina L, Zhu L, Zurkuhlen H, et al. Complete sequence and comparative analysis of the genome of herpes B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) from a rhesus monkey [J]. J Virol, 2003, 77(11): 6167–6177.
- [45] Davenport DS, Johnson DR, Holmes GP, et al. Diagnosis and management of human B virus (*Herpesvirus simiae*) infections in Michigan [J]. Clin Infect Dis, 1994, 19(1): 33–41.
- [46] Perelygina L, Patrusheva I, Manes N, et al. Quantitative real-time PCR for detection of monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) in clinical samples [J]. J Virol Methods, 2003, 109(2): 245–251.
- [47] Smith AL, Black DH, Eberle R. Molecular evidence for distinct genotypes of monkey B virus (*Herpesvirus Simiae*) which are related to the macaque host species [J]. J Virol, 1998, 72(11): 9224–9232.
- [48] Ohsawa K, Black D, Ohsawa M, et al. Genome sequence of a pathogenic isolate of monkey B virus (species *Macacine herpesvirus 1*) [J]. Arch Virol, 2014, 159(10): 2819–2821.
- [49] Hirano M, Nakamura S, Mitsunaga F, et al. One-step PCR to distinguish B virus from related primate alphaherpesviruses [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2002, 9(3): 716–719.