

第一章

水痘-带状疱疹病毒的病理生理

第一节 水痘-带状疱疹病毒的特征

一、病毒的结构与生物学特性

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)呈球形,二十面体立体对称,直径150~200 nm,为线性双链DNA。最外层为薄膜结构,表面含有包膜糖蛋白和Fc受体(IgG的活性结合点)。包膜上的蛋白可来自宿主的膜蛋白,也可来自病毒基因组编码的膜蛋白;病毒通过与宿主的包膜融合进出细胞,从而不会造成细胞死亡。VZV完整DNA序列长度为124 884个碱基对(bp),其他VZV分离株的DNA序列在124 770~125 945bp范围内变化。计算机辅助分析VZV基因组编码至少71个开放阅读框(ORFs)以及相关的启动子序列,分别编码的蛋白从8~300 kDa不等。这些基因包括负责控制病毒基因转录的即时早期早调控蛋白,编码病毒激酶的早期基因和组成病毒外壳的糖蛋白的晚期基因。

VZV目前发现5个分支,但序列上存在99.8%的保守性。基因组由独特的长片段区UL(约105 000bp)和短片段区Us(约5232bp)以及内部重复区(IR)和末端重复区(TR)等组成。包括8个糖蛋白(gB, gC, gE, gH, gI, gK, gL, gN),在受感染的细胞中,糖蛋白gE、gB和gH极为丰富,在病毒体的胞膜中也存在这些糖蛋白,这些糖蛋白在吸附和穿透细胞以及细胞间传递中发挥重要作用。

VZV通过外壳上的糖蛋白与细胞受体结合,再穿透细胞膜进入细胞内。病毒在细胞内的复制是一个复杂的级联调节过程,按照顺序分别表达 α 、 β 和 γ 基因。病毒的复制主要是在感染的细胞核内进行的。病毒在细胞核内复制和装配,通过核膜出芽,由胞吐或细胞溶解方式释放病毒,病毒可通过细胞间桥直接扩散,感

染细胞或与邻近未感染细胞融合，形成多核巨细胞。可表现为溶细胞性感染，即增殖性感染、潜伏性感染、整合感染和先天性感染。VZV 只有在人或猴的成纤维细胞中才能繁殖，3 天至 2 周出现典型的细胞病变，如细胞核内包涵体以及多核巨细胞的形成。病毒在细胞与细胞间扩散，再感染邻近细胞（图 1-1-1）。

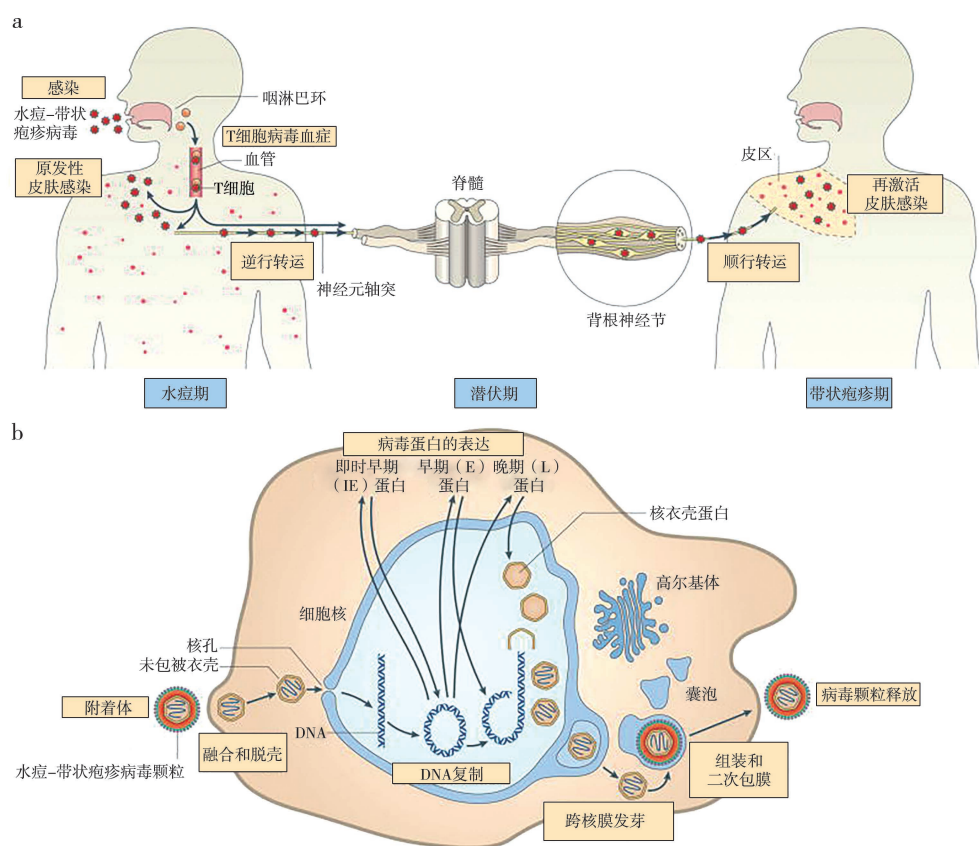


图 1-1-1 水痘 – 带状疱疹病毒生命周期和复制

a. 水痘-带状疱疹病毒（VZV）生命周期模型。当病毒颗粒到达进入黏膜上皮部位时，水痘-带状疱疹病毒感染人类宿主。局部复制之后扩散到扁桃体和其他区域淋巴组织，水痘-带状疱疹病毒进入T细胞。然后，受感染的T细胞将病毒递送到皮肤复制部位。水痘-带状疱疹病毒在沿神经元轴突转运到神经元核或病毒血症后，在感觉神经节中建立潜伏期。潜伏期的重新激活使皮肤发生第二阶段的复制，这通常会导致受累感觉神经节支配的皮节病变。

b. 水痘-带状疱疹病毒复制模型。水痘-带状疱疹病毒颗粒附着在细胞膜上，融合并释放被膜蛋白。未包被的衣壳停靠在核孔处，基因组DNA被注入细胞核并循环。根据单纯疱疹病毒1（HSV-1）复制中记录的事件，表达即时早期基因，然后是早期和晚期基因。核衣壳被组装并包装新合成的基因组DNA，移动到内核膜并穿过核膜发芽。衣壳进入细胞质，病毒粒子糖蛋白在反式高尔基体区域成熟，被膜蛋白在囊泡中组装，衣壳经历二次包膜并被运送到细胞表面，在那里释放新组装的病毒颗粒。

致病性 VZV（水痘 - 带状疱疹病毒）没有动物宿主，人是唯一宿主，皮肤为病毒的靶器官。VZV 感染人有 2 种类型，即原发感染 - 水痘（varicella）是小儿常见的急性传染病，临床特征是分批出现皮肤黏膜的斑疹、丘疹、疱疹和结痂，全身症状轻微。水痘病毒经直接接触或经呼吸道黏膜或结膜进入机体，扩散至皮肤和黏膜组织，在局部皮肤、黏膜细胞及淋巴结内复制，在 2 ~ 3 天后进入血流和淋巴液，即为第 1 次病毒血症；在单核 - 巨噬细胞系统内再次增殖后释放入血流，即第 2 次病毒血症，病毒向全身扩散，引起各器官病变。主要损害部位在皮肤，偶尔累及内脏，发病时皮肤出现丘疹水泡，有的因感染发展成脓疱疹。临床上水痘皮疹分批出现与间歇性病毒血症有关。

在儿童初次感染后引起水痘，之后潜伏在神经节中的 VZV，当机体免疫力低下时再激活，沿身体单侧感觉神经呈带状分布在机体的腰部、背部、肩部等局部皮肤表面形成疱疹，部分患者将出现皮肤痛，多见于成人。水痘 - 带状疱疹病毒与单纯疱疹病毒、巨细胞病毒以及 EB 病毒同属疱疹病毒科，只有一个血清型，在体外抵抗力弱，不耐酸，不耐热，对乙醚敏感，在痂皮中不能存活（即结痂无传染性）。人是唯一传染源，出疹前一天至疱疹完全结痂均有传染性。VZV 具有高度传染性，主要通过空气飞沫传播，感染的人群在水痘疹发动前 2 天主要通过唾液或结膜液分泌病毒。

二、病毒的皮肤感染过程

皮肤是人体最外层的器官，从最内层到最外层有以下组织：皮下组织、真皮和表皮。真皮和表皮分别代表皮肤结缔组织和上皮组织。虽然 VZV 在真皮和表皮中复制，但后者是病毒复制的主要部位，也是携带传染性 VZV 颗粒的疱疹病变形成的部位，从而保证病毒传播给新的易感宿主。

角质形成细胞是表皮中的主要细胞类型，经历增殖、分化和死亡的循环，从而保持表皮稳态和屏障功能。它们在基底表皮层中保持增殖能力，当开始分化时，它们停止分裂并移动到基底层、棘细胞层、颗粒层、透明层和角质层。病毒在细胞间复制、传播，与细胞高度相关，VZV 在开始复制的地方感染表皮基底角质形成细胞，只有当角质形成细胞分化为上表皮层时才具有传染性，病毒以感染性无细胞病毒颗粒的形式在皮肤起泡病变中积聚。基底角质形成细胞中新形成的病毒颗粒是未成熟的，不表达糖蛋白。在基底层和棘细胞层，VZV 颗粒与表皮分化一起成熟并表达糖蛋白。它们还通过合胞体的形成在细胞间传播。在最上面的表皮层成熟，释放出病毒颗粒。

人类角质细胞感染 VZV 后，随着表皮分化，病毒拷贝数增加，这与复制周期早期或晚期 VZV 基因表达增加有关。VZV 即时早期基因（即受到外界刺激后迅速并且短暂激活的基因）通常在基底表皮层表达，而晚期基因如糖蛋白 gC 和 gE 往往在基底层表达。提示 VZV 依赖于表皮末端分化，成熟为无细胞的感染性病毒颗粒，这些病毒颗粒可以因皮肤损伤而被释放以感染新的宿主。VZV 蛋白对体内发病至关重要，包括病毒糖蛋白 gC（由 ORF14 编码）、gM（由 ORF50 编码）、调节蛋白 ORF10 和激酶 ORF47。对体内 VZV 皮肤病理发生至关重要的其他病毒蛋白包括由 ORF9-12 基因簇和转录反式激活因子 IE62（由 ORF62 和 ORF71 编码）和 IE63（由 ORF63 和 ORF70 编码）编码的蛋白，对于 IE63 来说，体内 VZV 感染取决于其磷酸化状态。

在体内皮肤病理发生中至关重要的糖蛋白包括糖蛋白 gE（由 ORF68 编码），对 VZV 在皮肤中的复制和细胞 - 细胞的传播至关重要，其伴侣 gI，以及糖蛋白 gB（由 ORF31 编码）和 gH（由 ORF37 编码）调节病毒进入细胞和细胞 - 细胞融合以产生合胞体。合胞体的产生是 VZV 感染的标志，它是由感染细胞与未感染细胞融合形成多核细胞引起的。融合过程是由 gB 和 gH/gL 的相互作用触发的，它们定位在受感染细胞的表面以及邻近细胞的细胞膜的受体上。首先，在相邻细胞膜之间形成融合孔，然后膜完全融合并结合其细胞质和细胞核，产生合胞体典型的多核结构。gB 的细胞质部分的结构域对于融合过程是必不可少的，特别是基于免疫受体酪氨酸的抑制基序（ITIM）和 ITIM 下游的赖氨酸簇。合胞体的形成依赖于细胞 - 细胞融合的平衡；太少的融合将不允许细胞间的有效传播，而太多的融合将对病毒颗粒的组装和复制有害。因此，融合过程需要通过病毒操纵宿主蛋白来进行调控。

三、病毒的神经感染过程

水痘 - 带状疱疹病毒属于疱疹病毒科家族一员，具有高度种属特异性以及嗜神经和皮肤特性。VZV 病毒在初次感染后经呼吸道黏膜侵入人体，临床表现为水痘或隐性感染。病毒进入皮肤感觉末梢并沿神经纤维向中枢移动，持久潜伏于脊神经节神经元中，当机体免疫力下降时，潜伏的病毒被激活并进行复制，受累神经节因炎症产生神经痛，同时病毒沿着神经纤维播散至皮肤相应节段，将引起带状疱疹（herpes zoster, HZ）。在单纯糖尿病和严重免疫缺陷的小鼠 - 人神经模型中，发现 VZV 将同时感染体内神经元和胶质细胞，并能在细胞之间进行有效传播。

第二节 水痘-带状疱疹病毒引起的皮肤损伤

一、皮肤正常结构

皮肤由表皮、真皮、皮下组织、皮肤附属器和丰富的血管、淋巴管、神经和肌肉组成（图 1-2-1）。

（一）表皮

表皮层又分为角质形成细胞、树突状细胞和表皮下基底膜带。表皮无血管，有许多微小的神经末梢。表皮主要由角质形成细胞、表皮下基底膜带和表皮的树突状细胞构成。

1. 角质形成细胞

角质形成细胞占表皮细胞的 80% 以上，为表皮的主要细胞。按细胞形态可分 5 层，由外至内分为角质层、透明层、颗粒层、棘细胞层和基底层。

（1）角质层：主要成分为角蛋白，是由无核的死细胞紧密地排列在一起而形成，比较坚韧，能抵御酸、碱和物理元素的刺激，是皮肤对外的第一道保护屏障。

（2）透明层：由 2 ~ 3 层扁平无核透明的角化细胞构成。主要见于手掌和脚掌处，起到锁住水分流失的作用。

（3）颗粒层：由 2 ~ 5 层有核细胞构成，细胞呈梭形或扁平。颗粒层细胞是向角质层分化的细胞，细胞核和细胞器在该层内溶解。颗粒层细胞典型的特征是细胞内充满粗大、深染的嗜碱性透明角质颗粒，越靠近角质层，颗粒越大，数目越多。这些颗粒具有折射光线作用，可减弱紫外线的伤害。

（4）棘细胞层：由 4 ~ 8 层细胞构成，细胞呈多角形，细胞表面有许多小的突起与相邻细胞突起相邻，形成细胞间桥。协助基底细胞代谢。

（5）基底层：主要由黑色素细胞构成，可产生黑色素，有抵御紫外线作用。

2. 树突状细胞

又分为黑素细胞、朗格汉斯细胞、梅克尔细胞和未定类细胞。

（1）黑素细胞：主要存在于表皮的基底层，占基底层细胞的 10%。银染及 DOPA 染色显示黑素细胞有较多的树枝状突起，伸向邻近的基底细胞和棘细胞能输送已合成的黑素小体，后者聚集在这些细胞核上方，吸收紫外线，保护细胞核

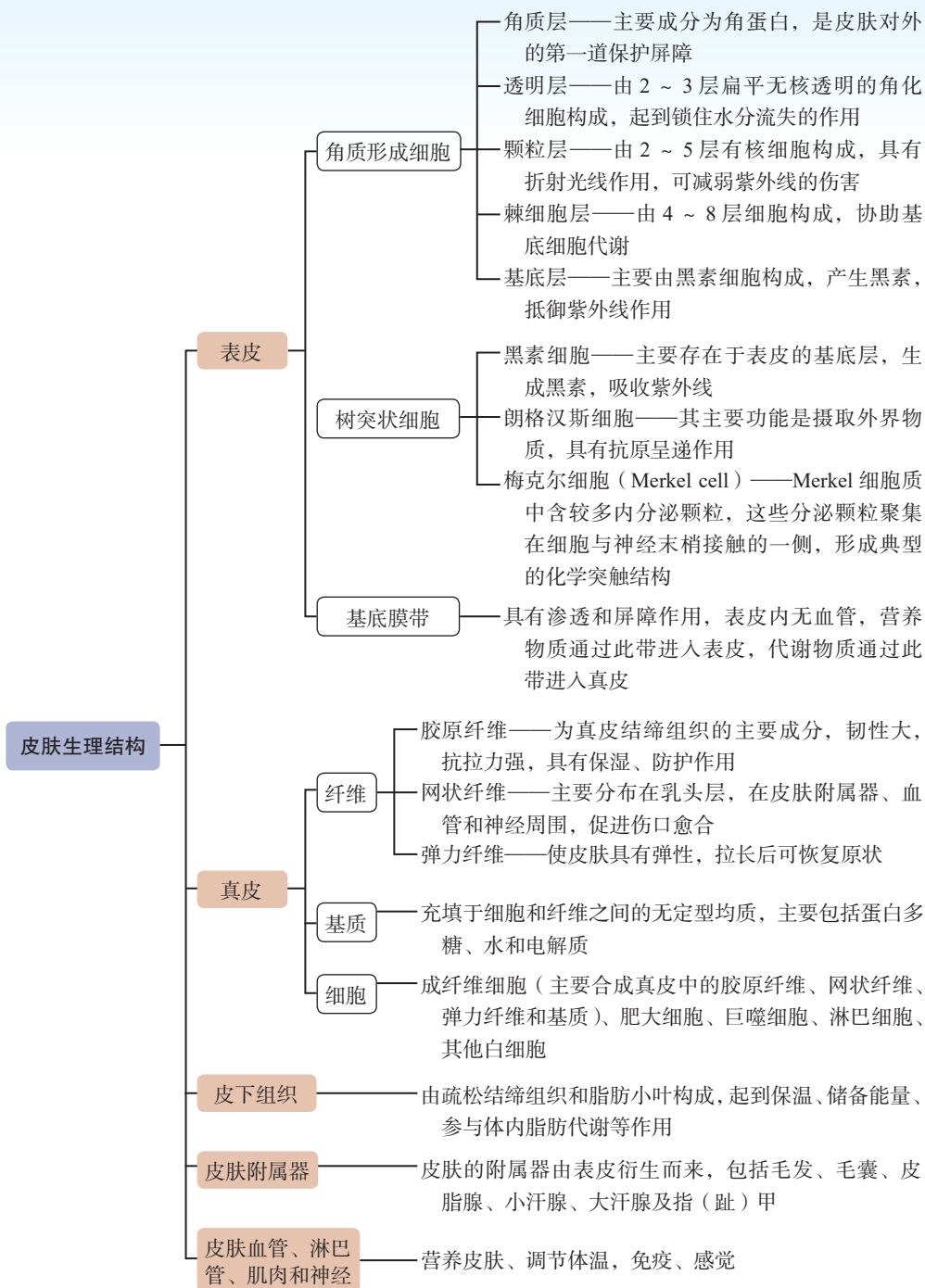


图 1-2-1 皮肤生理结构

免受紫外线的损伤。黑素小体依其细胞内色素量的多少可分为4期：第Ⅰ期黑素小体为囊泡，细胞内无黑素沉着；Ⅱ期开始出现黑素沉积，Ⅲ期黑素小体也以椭圆形为主，有明显的黑素沉积；Ⅳ期黑素小体多为圆形，已完全黑素化。从第Ⅰ期至第Ⅳ期黑素小体，其酪氨酸酶活性从强到弱直至消失，而负责降解黑素小体的酸性磷酸酶则自无到有直至很强。黑素细胞有发达的粗面内质网、线粒体及高尔基复合体。黑素细胞与角质形成细胞之间无桥粒结构，在其周围的角质形成细胞间可见较多含黑素小体的树枝状突断面。

(2) 朗格汉斯细胞：光镜下细胞呈多角形，来源于骨髓及脾的免疫活性细胞，主要存在于棘层中上部的棘细胞之间，细胞化学染色腺苷三磷酸酶和氨肽酶都呈阳性，多巴反应为阴性，朗格汉斯细胞有多种表面标记，其中特异性的标记为CD1a和langerin(CD207)。正常成人的朗格汉斯细胞占表皮细胞总数的3%~5%。朗格汉斯细胞代谢呈现活跃的结构特点，细胞核呈分叶或弯曲形态，各种细胞器如线粒体、高尔基和内质网等也比较发达。其主要功能是摄取外界物质，具有抗原呈递作用。

(3) 梅克尔细胞(Merkel cell)：为圆形或椭圆形，散在分布于基底层，在手掌表皮、毛囊上皮、生殖道和口腔黏膜中较多。普通光镜很难区分，通常通过银染法进行区分。Merkel细胞质中含较多内分泌颗粒，这些分泌颗粒聚集在细胞与神经末梢接触的一侧，形成典型的化学突触结构。

3. 表皮下基底膜带

在表皮和真皮连接处，在PAS染色后，可见0.5~1 μm厚的均一的紫红色带，即为基底膜带。基底膜带除连接表皮和真皮外，基底膜带还具有渗透和屏障作用，表皮内无血管，营养物质通过此带进入表皮，代谢物质通过此带进入真皮。

(二) 真皮层

真皮位于表皮下方，通过基底膜带与表皮基底层细胞相嵌合，对表皮起支持作用，可分为乳头层真皮和网状层真皮。真皮主要由结缔组织构成，由纤维、基质和细胞组成，内含有血管、淋巴、皮肤附属器官等。

1. 真皮中的纤维

(1) 胶原纤维：为真皮结缔组织的主要成分，乳头层中的胶原束最细，排列没有方向，而在真皮的中下部胶原纤维较粗，呈束状，走向和皮肤表面平行。真皮内胶原纤维主要为Ⅰ型胶原蛋白(80%~90%)和Ⅲ型胶原蛋白(8%)，HE染色呈浅红色。胶原纤维韧性大，抗拉力强，但缺乏弹性。

(2) 网状纤维：主要分布在乳头层，在皮肤附属器、血管和神经周围。HE

染色不易分辨网状纤维，但因具有嗜银性，经硝酸银浸染可显黑色。网状纤维主要由Ⅲ型胶原蛋白构成。

(3) 弹力纤维：在 HE 染色切片中，可见弹力纤维呈波浪状缠绕在胶原束之间。弹力纤维经醛品红特染可着紫色。弹力纤维使皮肤具有弹性，拉长后可恢复原状。

2. 真皮的基质

真皮的基质是一种充填于细胞和纤维之间的无定形均质，主要包括蛋白多糖、水和电解质。蛋白多糖主要包括透明质酸、硫酸软骨素 B 和硫酸软骨素 C 等。

3. 真皮中的细胞

真皮结缔组织中有成纤维细胞，主要合成真皮中的胶原纤维、网状纤维、弹力纤维和基质。除此之外，真皮中含有肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和其他白细胞。

(三) 皮下组织

在真皮下方，由疏松结缔组织和脂肪小叶构成，脂肪小叶中含有脂肪细胞，故皮下组织又称“皮下脂肪层”。主要起到保温、储备能量、参与体内脂肪代谢等作用。

(四) 皮肤附属器

皮肤的附属器由表皮衍生而来，包括毛发、毛囊、皮脂腺、小汗腺、大汗腺及指（趾）甲。毛发主要由角质形成细胞构成从内到外由髓质、皮质和毛小皮构成。毛囊位于真皮和皮下组织中，由上皮细胞和结缔组织形成，是毛发生长必需的结构。皮脂腺开口于毛囊，位于真皮浅层，由腺体和导管组织组成。皮脂有润泽皮肤和毛发的作用。汗腺分泌汗水，根据汗腺分泌的不同分为大汗腺、小汗腺。汗液的主要成分包括水、无机盐和少量尿素等代谢废物。汗腺受神经系统调节，遇热或运动、情绪变化及服用某些药品之后，汗腺分泌增加。

(五) 皮肤血管、淋巴管、肌肉和神经

表皮内无血管，主要由真皮渗透来的组织液进行新陈代谢。真皮及皮下组织的血管极为丰富，血管间相互连通，起到营养皮肤和调节体温的作用。同时皮肤的淋巴管与血管伴行，分浅层淋巴网和深层淋巴网，并逐渐汇合成较粗的淋巴管，流入所属淋巴结，组成淋巴系统。淋巴系统有过滤淋巴液和免疫的功能。

皮肤的神经是周围神经的分支，一种为躯体神经中的感觉神经，即知觉神经纤维，对温度（热冷）、触摸、压力和疼痛这四种基本知觉有反应；另一种是内脏运动神经，即交感神经，它包括运动神经纤维和分泌神经纤维，前者支配竖毛

肌的运动，后者支配皮肤的汗腺及皮脂腺分泌。

二、水痘-带状疱疹病毒引起的皮肤损伤

（一）皮肤的神经末梢支配

皮肤中有丰富的神经分布，可感受环境刺激，如触、压、振动、牵拉、冷热温度刺激和伤害性刺激（对皮肤的轻重不同的破坏性刺激）。这些刺激由分布在真皮和皮下组织中的神经纤维与神经末梢器官感受，并传导到脊神经节或脑神经节神经元并产生感觉。皮肤的感觉神经大多是有髓神经纤维，其终末广泛分布于皮肤各层中。

自主性传出纤维为无髓的去甲肾上腺素能和胆碱能纤维，分布于微动脉、立毛肌、汗腺肌上皮细胞及阴囊、小阴唇、会阴和乳头等处的真皮平滑肌，这些神经通过调节血管运动和出汗而参与体温调节；自主神经来自交感神经，为无髓神经纤维，分布于血管、立毛肌、小汗腺和顶泌汗腺，其功能与腺体分泌和平滑肌收缩有关。

（二）皮肤疼痛发生机制

疼痛是带状疱疹的显著特征，主要表现为神经病理性疼痛。病毒在感染的神经节内复制引发的炎症及神经元坏死是发病的基础，而神经敏化及传入神经兴奋是发生痛觉的主要机制。

痛觉是由各种损伤性刺激所引起，即当其他各种感觉达到一定损伤性程度时均可产生痛觉。痛觉感受器也称为伤害感受器，广泛分布于皮肤各层中的游离神经末梢，这些游离神经末梢是一种化学感受器。当各种伤害性刺激作用时，首先引起组织内释放某些致痛物质，如氯化钾、氢离子、组胺、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素E、乙酰胆碱和P物质等，痛觉感受器可感受组织内释放的某些致痛物质，产生痛觉并传入中枢引起痛觉。当局部受到损害后，伤害性感受器（感觉神经介导性疼痛）变得更敏感，导致不断发生的神经冲动发放和过度兴奋性增高，称周围感觉敏化。伤害性感受器长期发放冲动，增加了脊髓背角神经元的传入刺激，扩大了背角神经元的接收区域，形成中枢敏化，表现为痛觉异常（paralgesia）和痛觉敏化（hyperalgesia）。此外，在传入神经阻滞的情况下，中枢神经引发自发性活动，产生持续性疼痛。

痛觉的中枢传导通路比较复杂。痛觉传入纤维进入脊髓后，在脊髓背角交换神经元并发出纤维交叉到对侧，再经脊髓丘脑侧束上行抵达丘脑的体感觉核，转

而向皮质体表感觉区投射。此外，痛觉传入冲动还在脊髓内弥散上行，沿脊髓网状纤维、脊髓中脑纤维和脊髓丘脑内侧部纤维，抵达脑干网状结构、丘脑内侧部和边缘系统引起痛的情绪反应。

第三节 水痘-带状疱疹病毒的神经损害

一、神经纤维正常结构和功能

神经纤维是由神经元的轴突或树突、髓鞘和神经膜组成。神经纤维直径在十分之几微米（ $1\text{ }\mu\text{m}$ 等于 $1/1000\text{ mm}$ ）至 $100\text{ }\mu\text{m}$ 之间，其外有绝缘性髓鞘包裹，称为有髓鞘纤维；没有明显髓鞘的，称为无髓鞘纤维。许多平行的神经纤维集成束，即为神经。负责把感受器的神经冲动传到中枢神经系统的，叫传入纤维；把中枢神经系统的冲动传到效应器官的叫传出纤维。由传入纤维组成的纤维束叫感觉神经；由传出纤维组成的纤维束叫运动神经；兼有传入和传出两种纤维的神经纤维束叫混合神经。

典型的皮肤神经中包含两种类型的神经轴：初级传入 A_{β} 、 A_{δ} 和 C 纤维（细胞体在背根神经节中）和交感神经节纤维（细胞体在交感神经节中）。相关研究表明，痒觉和痛觉的传导是通过无髓鞘的 C 神经纤维激活位于脊髓背角的神经元层状体 I 亚群进行的。光镜和电镜观察人类皮肤可发现表皮内存在神经纤维，其“游离的”非特异性神经末梢延伸至颗粒层。有髓鞘的 A_{β} 神经纤维和 A_{δ} 神经纤维主要负责传导机械刺激和化学性刺激。

二、病毒侵入神经的病理变化

VZV 在皮肤复制期间，同时感染支配皮肤真皮和表皮感觉的神经末梢。神经元被感染的一种方法是在皮肤损伤处神经纤维遇到 VZV 并被病毒感染，病毒感染神经元后通过逆行轴突运输进入神经元细胞体，并保持潜伏状态。神经元被感染的另一种方法可能涉及病毒从 VZV 感染的 T 细胞直接传播到神经元细胞体，但其确切机制尚不清楚。一旦重新激活，VZV 会回到皮肤中导致带状疱疹，疼痛局限于发生重新激活的神经节支配的皮肤区域。

（向延卫 丁道芳）

参考文献

- [1] Zerboni L, Sen N, Oliver SL, et al. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis[J]. Nature reviews Microbiology, 2014 3, 12(3): 197-210.
- [2] Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus[J]. J. Gen. Virol, 1986, 67, 1759-1816.
- [3] Cohen JI. The varicella-zoster virus genome[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 342: 1-14.
- [4] Breuer J. VZV molecular epidemiology[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 342: 15-42.
- [5] Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: A model of cell death in the skin[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(4): 328-340.
- [6] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: A balancing act of stem cells in the skin[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(3): 207-217.
- [7] Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(12): 1063-1072.
- [8] Jones M, Dry IR, Frampton D, et al. RNA-seq Analysis of Host and Viral Gene Expression Highlights Interaction between Varicella Zoster Virus and Keratinocyte Differentiation[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(1): e1003896.
- [9] Gershon MD, Gershon AN. VZV infection of keratinocytes: production of cell-free infectious virions in vivo[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 342: 173-188.
- [10] Moffat JF, Zerboni L, Sommer MH, et al. The ORF47 and ORF66 putative protein kinases of varicella-zoster virus determine tropism for human T cells and skin in the SCID-hu mouse[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(20): 11969-11974.
- [11] Moffat JF, Zerboni L, Kinchington PR, et al. Attenuation of the vaccine Oka strain of varicella-zoster virus and role of glycoprotein C in alphaherpesvirus virulence demonstrated in the SCID-hu mouse[J]. J Virol, 1998, 72(2): 965-974.
- [12] Besser J, Ikoma M, Fabel K, et al. Differential requirement for cell fusion and virion formation in the pathogenesis of varicella-zoster virus infection in skin and T cells[J]. J Virol, 2004, 78(23): 13293-13305.
- [13] Che X, Reichelt M, Sommer MH, et al. Functions of the ORF9-to-ORF12 gene cluster in varicella-zoster virus replication and in the pathogenesis of skin infection[J]. J Virol, 2008, 82(12): 5825-5834.
- [14] Zerboni L, Sung P, Sommer M, et al. The C-terminus of varicella-zoster virus glycoprotein M contains trafficking motifs that mediate skin virulence in the SCID-human model of VZV pathogenesis[J]. Virology, 2018, 523, 110-120.
- [15] Baiker A, Bagowski C, Ito H, et al. The immediate-early 63 protein of Varicella-Zoster virus: analysis of functional domains required for replication in vitro and for T-cell and skin tropism in the SCIDhu model in vivo[J]. J Virol, 2004, 78(3): 1181-1194.
- [16] Berarducci B, Ikoma M, Stamatis S, et al. Essential functions of the unique N-terminal region of

- the varicella-zoster virus glycoprotein E ectodomain in viral replication and in the pathogenesis of skin infection[J]. *J Virol*, 2006, 80(19): 9481-9496.
- [17] Berarducci B, Rajamani J, Zerboni L, et al. Functions of the unique N-terminal region of glycoprotein E in the pathogenesis of varicella-zoster virus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1): 282-287.
 - [18] Oliver SL, Sommer MH, Reichelt M, et al. Mutagenesis of varicella-zoster virus glycoprotein I (gI) identifies a cysteine residue critical for gE/gI heterodimer formation, gI structure, and virulence in skin cells[J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4095-4110.
 - [19] Oliver SL, Sommer M, Zerboni L, et al. Mutagenesis of varicella-zoster virus glycoprotein B: Putative fusion loop residues are essential for viral replication, and the furin cleavage motif contributes to pathogenesis in skin tissue in vivo[J]. *J Virol*, 2009, 83(15): 7495-7506.
 - [20] Oliver SL, Brady JJ, Sommer MH, et al. An immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif in varicella-zoster virus glycoprotein B regulates cell fusion and skin pathogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(5): 1911-1916.
 - [21] Yang E, Arvin AM, Oliver SL. The cytoplasmic domain of varicella-zoster virus glycoprotein H regulates syncytia formation and skin pathogenesis[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5): e1004173.
 - [22] Vleck SE, Oliver SL, Reichelt M, et al. Anti-glycoprotein H antibody impairs the pathogenicity of varicella-zoster virus in skin xenografts in the SCID mouse model[J]. *J Virol*, 2010, 84(1): 141-152.
 - [23] Vleck SE, Oliver SL, Brady JJ, et al. Structure-function analysis of varicellazoster virus glycoprotein H identifies domain-specific roles for fusion and skin tropism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(45): 18412-18417.
 - [24] Oliver SL, Zhou M, Arvin AM. Varicella-zoster virus: Molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(6): 2415-2435.
 - [25] Gershon MD, Gershon AA. VZV infection of keratinocytes: Production of cell-free infectious virions in vivo[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 342: 173-188.
 - [26] Annunziato PW, Lungu O, Panagiotidis C, et al. Varicella-Zoster Virus Proteins in Skin Lesions: Implications for a Novel Role of ORF29p in Chickenpox[J]. *J Virol*, 2000, 74(4): 2005-2010.
 - [27] Gershon AA, Chen J, Gershon MD. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infections in isolated enteric neurons[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 (Suppl 2): S61-S65.
 - [28] Sadaoka T, Depledge DP, Rajbhandari L, et al. In vitro system using human neurons demonstrates that varicella-zoster vaccine virus is impaired for reactivation, but not latency[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(17): E2403-E2412.
 - [29] Markus A, Grigoryan S, Sloutskin A, et al. Varicella-zoster virus (VZV) infection of neurons derived from human embryonic stem cells: Direct demonstration of axonal infection, transport of VZV, and productive neuronal infection[J]. *J Virol*, 2011, 85(13): 6220-6233.
 - [30] Grigoryan S, Kinchington PR, Selariu A, et al. Retrograde axonal transport of VZV: Kinetic studies in hESC-derived neurons[J]. *J Neurovirol*, 2012, 18(6): 462-470.
 - [31] Zerboni L, Ku C, Jones CD. Varicella-zoster virus infection of human dorsal root ganglia in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(18): 6490-6495.