



• 特约综述 •

带状疱疹后神经痛动物模型及其机制
研究新进展 *吴松斌 杨少敏 黄佳彬 孙武平 熊东林 肖礼祖[△]

(华中科技大学协和深圳医院疼痛科, 深圳市疼痛学实验室, 深圳, 518052)

摘要 带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 感染所引起的常见并发症, 多见于老年人和免疫功能低下者, 严重影响病人的身心健康和生活质量。尚未明确的致病机制让 PHN 治疗效果欠佳, 缺乏有效模拟 PHN 的动物模型更让 PHN 发病机制的研究止步不前。本文主要综述目前 PHN 动物模型构建的研究进展, 重点介绍由 VZV 与单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus 1, HSV-1) 诱导的 PHN 动物模型的建立方法和疼痛行为学表现。旨在比较现有 PHN 动物模型的研究概况, 为进一步阐明 PHN 致病机制提供有效的研究工具, 同时也为 PHN 动物模型的选择和改良提供参考。

关键词 带状疱疹后神经痛; 动物模型; 水痘-带状疱疹病毒; 单纯疱疹病毒 I 型; 病理机制

New progress in animal model and mechanism of postherpetic neuralgia *WU Songbin, YANG Shaomin, HUANG Jiabin, SUN Wuping, XIONG Donglin, XIAO Lizu[△]

(Department of Pain Medicine, Huazhong University of Science and Technology Union Shenzhen Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Pain Medicine, Nanshan Hospital, Shenzhen 518052, China)

Abstract Postherpetic neuralgia (PHN) is a common complication caused by varicella zoster virus (VZV) infection, which is more common in the elderly and immunocompromised patients, and seriously affects the physical and mental health and quality of life of patients. The unclear pathogenesis makes PHN treatment ineffective, and the lack of effective animal models to simulate PHN makes the research progress of PHN pathogenesis stagnant. This review mainly introduced the research progress on the make of PHN animal models, focused on the establishment methods and pain behaviors of PHN animal models induced by VZV and herpes simplex virus 1 (HSV-1). It aims to compare the current research status of PHN animal models, provides effective research tools for further elucidating the pathogenic mechanism of PHN, and provide references for the selection and improvement of PHN animal models.

Keywords postherpetic neuralgia; animal model; varicella zoster virus; herpes simplex virus 1; pathological mechanism

水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 是一种人类嗜神经疱疹病毒^[1]。VZV 的原发性感染通常会导致水痘, 水痘痊愈后病毒可在神经节中建立潜伏感染 (见图 1)^[2]。健康人群中潜伏感染的 VZV 并不具备致病性, 而在老年人或免疫系统低下人群中, 潜伏的 VZV 可能会重新激活, 并导致带状疱疹 (herpes zoster, HZ), 表现为急性局部疱疹样

皮肤损伤^[3]。研究表明, 5%~30% 的 HZ 病人在皮肤损伤恢复后可能会遭受持续超过 3 个月的剧烈疼痛, 这种由 VZV 诱发的神经病理性疼痛称为带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)^[4]。

据报道, 接种 VZV 疫苗可以在一定程度上预防 HZ 和 PHN 发生, 但不能用于 HZ 和 PHN 治疗, 同时疫苗也缺乏长期的上市后监测。HZ 发病后,

* 基金项目: 深圳市卫南山区技术研发和创意设计项目分项资金 (NS2022019); 华中科技大学协和深圳医院院内课题 (YN2022027)

[△] 通信作者 肖礼祖 nsyjjoe@live.cn; 1417343432@qq.com

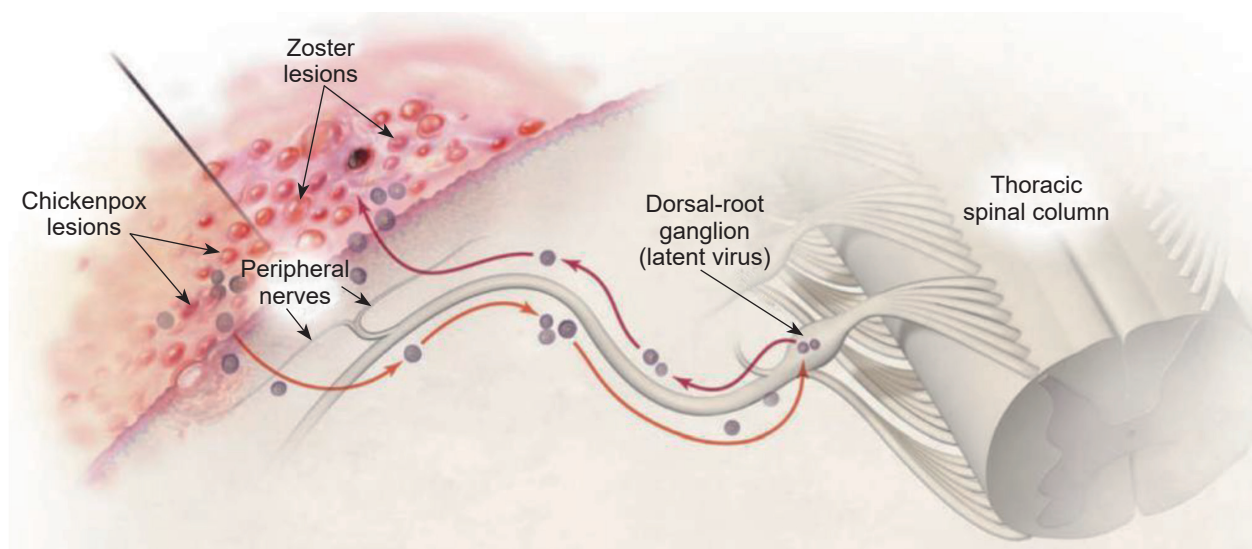


图1 感觉神经节 VZV 潜伏期的建立以及 HZ 的发病示意图^[4]

原发性 VZV 感染（水痘）后，在背根神经节中建立潜在的 VZV 病毒感染，带状疱疹伴随病毒的随后再激活而发生。Zoster lesions: 带状疱疹病变；Chickenpox lesions: 水痘病变；Peripheral nerves: 周围神经；Dorsal-root ganglion (latent virus): 背根神经节（潜伏病毒）；Thoracic spinal column: 脊椎胸段

缺乏有效的治疗方法用于预防或延缓 PHN 发生。抗病毒药物与糖皮质激素（如泼尼松）的联合使用在临床上具有降低 PHN 风险的潜力，但在疱疹皮损发生后的有效用药时间较短^[5]。发病早期及时、有效用药意味着需要在 HZ 或病毒重新激活的早期状态下进行快速诊断，但在临床上很难实现。即使 HZ 病人得到了快速的诊断和治疗，其对预防和减轻相关疼痛的效果仍然有限^[6]。PHN 病人长期伴有的顽固性疼痛将导致其身体残疾、睡眠不良和心理社会功能障碍等。这不仅严重干扰他们的正常生活，同时也极大地增加了家庭和社会经济负担^[7,8]。由于全球老龄化人口不断增长，在未来十年中，HZ 和 PHN 的发病率将呈明显增长趋势，PHN 的有效防治将成为亟待解决的健康问题^[9]。

目前，对于 PHN 的治疗方法虽多种多样，但从根本上均无法彻底治愈 PHN，仍有相当一部分病人得不到有效地控制，究其根本原因在于 PHN 的病理机制尚未明确^[10]。动物疾病模型是医学科学研究不可或缺的重要工具，可被广泛应用于实验病理学、实验生理学和治疗药物筛选等研究。鉴于 PHN 在临床治疗上的种种难题以及未知的致病机理，如能寻找到与临床症状相似的 PHN 动物模型用于 PHN 的病理机制研究将有助于 PHN 的有效治疗。

事实上，一些 PHN 啮齿类动物模型已被报道。1999 年，Fleetwood-Walker 等^[10]首次证实了足底接种 VZV 感染物能够诱发大鼠产生异常疼痛行为。然而，该模型不能有效模拟 PHN 病人的所有临床

特征。此外，由于 VZV 病毒感染具有严格的人类特异性，使得 VZV 在动物模型中无法建立有效的复制性感染，这成为了阻碍病毒增殖与疱疹相关疼痛之间关系的研究^[11]。为了解决这一难题，研究人员已经尝试用替代的建模方法来研究 VZV 感染，包括接种人类胎儿组织的严重联合免疫缺陷 (severe combined immune deficiency, SCID) 小鼠模型的 VZV 病毒感染^[12]；用猴水痘病毒 (simian vari cella virus, SVV, 一种导致猴水痘疱疹的 VZV 同源病毒) 接种恒河猴^[13]；接种单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus, HSV-1, 一种类似于 VZV 的嗜神经病毒)。其中，已有相关报道 HSV-1 感染可在啮齿动物模型中诱发 PHN 样疱疹性疼痛，并且由于能够模拟自然病毒感染和易于成模，使得 HSV-1 受感染的啮齿动物模型更为常用^[14,15]。

本文主要综述目前国内外 PHN 动物模型的研究进展，重点介绍 VZV 与 HSV-1 诱导的 PHN 动物模型的建立方法和疼痛行为学表现。该模型的应用对于 PHN 病理机制探索和相关药理学研究具有重要的价值。

一、VZV 和 HSV-1 的病毒学特征

VZV 和 HSV-1 属于人类嗜神经性 α 疱疹病毒，通常在人类生命早期感染^[16]。初次感染后，VZV 和 HSV-1 都在人类外周神经节中建立潜伏期。VZV 是水痘的病原体，其再激活会导致带状疱疹，而潜伏的 HSV-1 可能反复激活，临床上表现为典型的唇疱疹^[17]。

VZV 颗粒为多边形至球形，直径约 150~200 nm，由三个蛋白质层组成：含有病毒双链 DNA (dsDNA) 基因组的核衣壳、围绕核衣壳的被覆层和病毒糖蛋白朝外的包膜（见图 2）^[18]。HSV-1 和 VZV 基因组结构中均有一个独特的长 UL 和一个由重复区域 (RL 和 RS) 组成的独特的短 US 区域。尽管 VZV 的 UL 区域的方向与 HSV-1 的方向相反，且基因组大小比 HSV-1 病毒基因组较小得多，但它们的基因组结构高度相似^[19]。

二、PHN 动物模型的研究现状

1. VZV 诱导的 PHN 动物模型研究现状

由于 VZV 感染具有严格的种属特异性，在动物身上还不能激活潜伏的带状疱疹病毒，因而难以

模拟与临床症状相似的典型的带状疱疹后神经疼痛症状^[20]。长期以来，众多研究者致力于寻找一种与 PHN 临床症状相近的动物模型。最初，Fleetwood-Walker 等^[21]将 VZV 感染非洲绿猴肾细胞 (CV-1 细胞)，待细胞出现 80% 病变时，将 50 μl 含有 4×10⁶ 个病变细胞的 PBS 磷酸盐溶液注射到大鼠后肢足垫皮下，并利用 von Frey 尼龙丝和热板装置评估大鼠的疼痛行为学。结果显示在病毒注射后 33 天内可引发大鼠显著的神经病理性疼痛，表现为异常的机械痛敏和热痛敏行为。在后续研究中，Dalziel 等^[22]以 4~8×10⁶ 个 VZV 感染的 CV-1 细胞 (VZV 组) 或未感染的 CV-1 细胞 (对照组) 注射到大鼠左后爪足垫中，并将 von Frey 尼龙丝测试

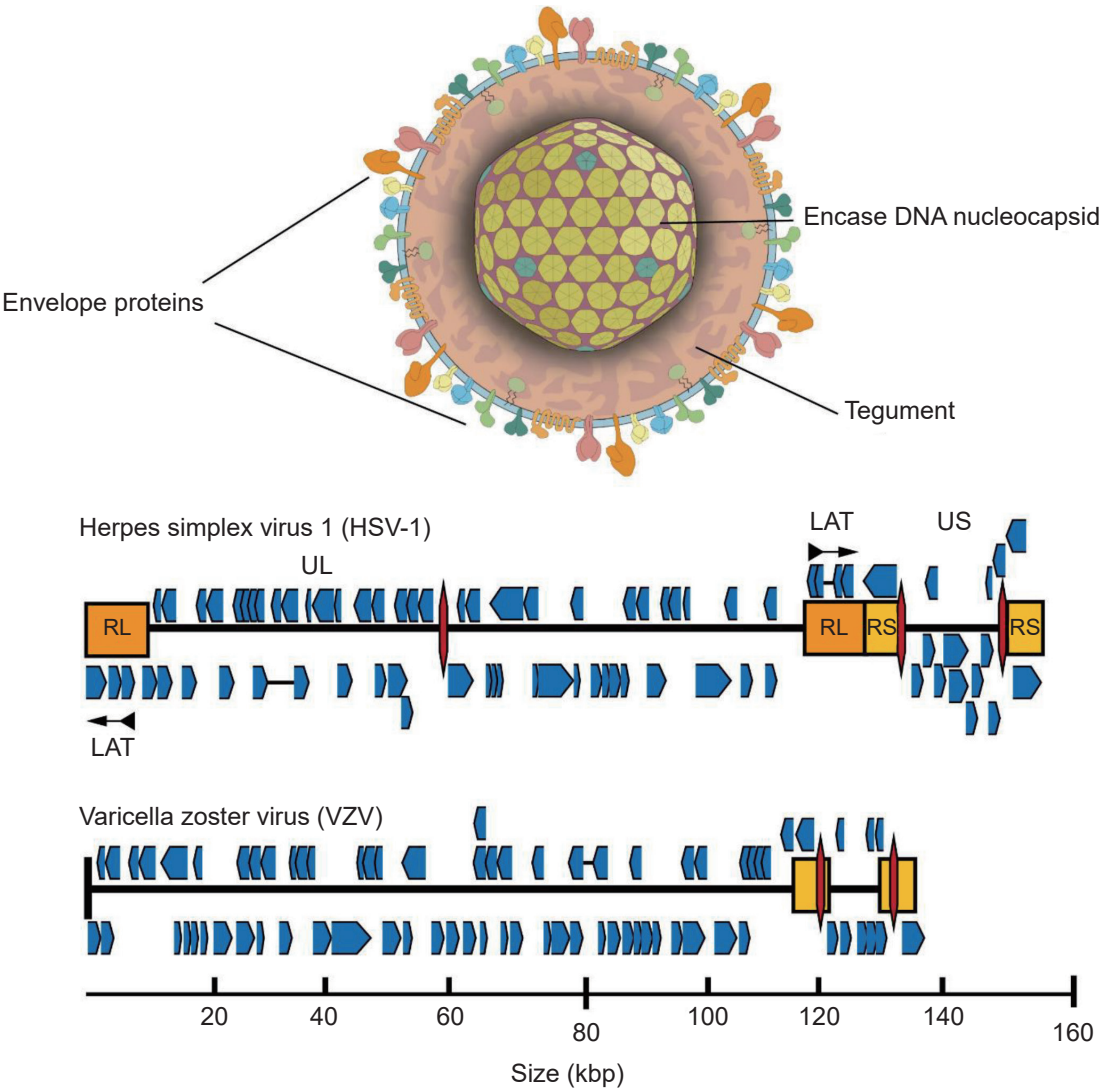


图 2 VZV 和 HSV-1 基因组^[18]
成熟疱疹病毒结构由核衣壳包裹病毒双链 DNA、被膜 (tegument) 及外部病毒糖蛋白构成。HSV-1 和 VZV 开放阅读框 (open reading frame, ORF) 在基因组图上用蓝色图形表示。菱形红线表示病毒 DNA 复制的起始位置。
Envelope proteins: 包膜蛋白; Encase DNA nucleocapsid: 包裹 DNA 核衣壳; Tegument: 被膜

时间延长至 VZV 注射后 100 天, 结果显示大鼠足垫接种病毒 3 天后出现持续的异常性疼痛, 随后发展为慢性机械性异常性疼痛, 疼痛至少持续 60 天, 并在 VZV 注射后 100 天内逐渐缓解 (见图 3)。

Hasnie 等^[23]以 Dumas 和 Ellen 两种不同的 VZV 病毒株感染原代人胚肺成纤维细胞, 以 $50\ \mu\text{l}$ 平均密度为 $6\sim 8\times 10^6$ 个细胞/ $75\ \text{cm}^2$ 培养瓶的原代人胚肺成纤维细胞 (病毒诱导 80% 的细胞发生病变) 接种到大鼠左后肢足垫中, 研究不同 VZV 病毒株和不同病毒接种量与大鼠机械超敏反应之间的关系, 结果表明大鼠的机械超敏反应与接种的 VZV 病毒株类型无关, 所有病毒株的感染均与剂量依赖性机械性超敏反应有关, 但与热或冷痛超敏反应无

关。此外, 为评估 VZV 感染动物能否产生焦虑样行为以及该焦虑样行为是否与机械超敏反应相关。Hasnie 等^[23]在上述 Dumas-VZV 病毒株诱发的 PHN 大鼠模型中, 通过在开放区域 ($100\ \text{cm}\times 100\ \text{cm}$) 和中央区域 ($40\ \text{cm}\times 40\ \text{cm}$) 的旷场实验表明, VZV 感染的大鼠表现出类似焦虑的活动模式 (即减少进入开放区域的中央区域), 并且与机械性超敏反应呈正相关。这也显示了由 VZV 诱导的神经病理性疼痛大鼠模型可反映出与临床相似的疼痛相关的合并症, 如焦虑、抑郁 (见图 4)。

2. HSV-1 诱导的 PHN 动物模型研究现状

将 VZV 接种到大鼠中可诱发机械性异常性疼痛和热痛觉过敏, 却不会引起带状疱疹。与 VZV

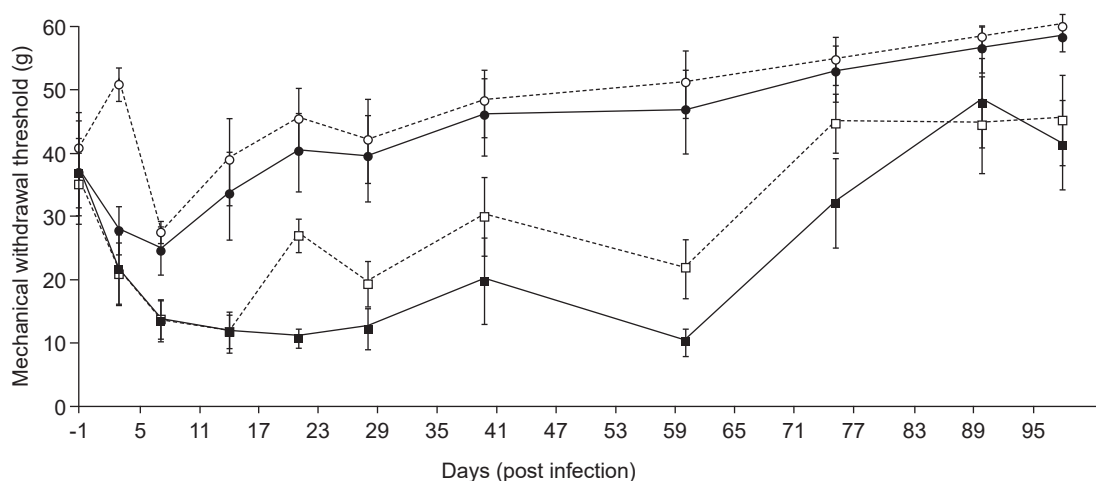


图 3 VZV 诱发大鼠异常性疼痛的持续时间^[22]

第“-1”天为各组大鼠疼痛基础阈值。并在基础阈值测量最后 1 天, 将 $4\sim 8\times 10^6$ 个 VZV 感染的 CV-1 细胞 (VZV 组, $n=6$) 或未感染的 CV-1 细胞 (对照组, $n=6$) 注射到大鼠左后爪足垫中。测定各组同侧和对侧爪子的平均爪子撤走阈值 (单位: g), 并根据 VZV 感染时间绘制对应的曲线图, 结果以均数 $\pm$ 标准误 ($\bar{x}\pm SEM$) 显示。VZV 组同侧 (■), VZV 组对侧 (□), 对照组同侧 (●), 对照组对侧 (○)。

Mechanical withdrawal threshold: 机械痛觉阈值; Days (post infection): 天数 (感染后)

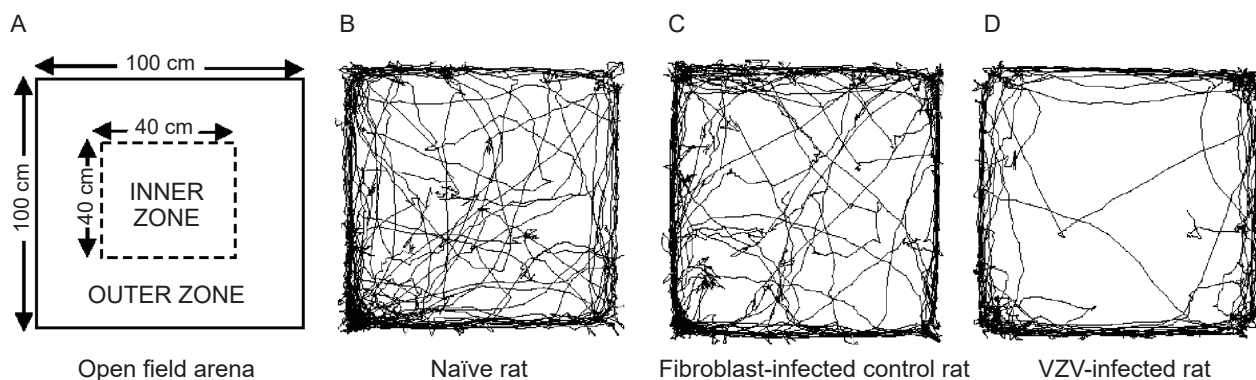


图 4 VZV 诱发大鼠产生类似焦虑的活动模式^[23]

(A) 开放区域 ($100\ \text{cm}^2$) 和中央区域 ($40\ \text{cm}^2$); (B-D) 使用红外热像仪监控捕获正常对照组大鼠 (Naïve rat)、注射正常原代人胚肺成纤维细胞大鼠 (fibroblast-infected control rat) 和 VZV 感染的原代人胚肺成纤维细胞大鼠 (VZV-infected rat) 的运动轨迹模式图。

Open field arena: 开放场试验 (旷场实验); INNER ZONE: 内部区域; OUTER ZONE: 外部区域

同属 α 疱疹病毒亚科的 HSV-1, 能够克服种属特异性, 对小鼠具有较强的感染性并能在小鼠各种组织脏器中复制^[24]。临床上, 初次感染 HSV-1 后, HSV-1 也能潜伏于感觉神经节中, 在感觉神经节中潜伏的 HSV-1 重新激活将导致单纯疱疹, 这在一定程度上提示了单纯疱疹可以作为有效模拟带状疱疹引发 PHN 的可能性^[14]。

Takasaki 等^[25]在模型制作 3 天前利用脱毛膏将 6 周龄雌性 BALB/c 小鼠右侧腹部以下区域的毛发除去, 并以接种量为 1×10^6 菌斑形成单位 (plaque-forming units, pfu) 的 HSV-1 病毒液接种到小鼠右后肢 (胫骨或股骨) 皮肤下, 通过 von Frey 尼龙丝评估小鼠疼痛行为, 并通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测病毒基因组复制情况。结果显示, 在 HSV-1 接种第 5 天后小鼠接种侧出现带状疱疹样皮肤病变同时伴随着异常性疼痛和痛觉过敏, 该现象可持续到第 8 天 (见图 5)^[26]。同时, HSV-1 接种后第 2 天至第 8 天内可在小鼠背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中检测到 HSV-1 DNA, 病毒 DNA 含量在第 5 天达到峰值。

Sasaki 等^[27]将 $10 \mu\text{l}$ 感染复数为 1×10^6 pfu 的 HSV-1-7401H 病毒液接种于雌性 C57BL/6J 小鼠右后爪股骨的皮肤上, 并利用 von Frey 尼龙丝评估小鼠疼痛行为学表现, 结果显示接种 HSV-1 小鼠的接种部位和同侧足底区域产生疱疹样囊泡, 皮损从病毒接种后第 4 天开始形成, 第 7 天最为严重, 可持续到第 21 天, 并且在疱疹出现阶段可观察到小鼠出现舔、抓病变皮肤等行为。疼痛行为学测定结果显示, 在 HSV-1 接种 3 天后, 可诱发小鼠产生异常性疼痛; 在接种 HSV-1 第 7 天后, 所有小鼠均产

生异常性疼痛, 且从病毒接种后第 7 天至第 21 天异常性疼痛程度略有增加。随着实验时间的延长, 即使由 HSV-1 诱导的皮损愈合 (HSV-1 接种后第 21~42 天), 所有小鼠也显示出异常性疼痛。

Silva 等^[28]在模型制作 3 天前, 利用剃毛器和脱毛膏将雄性 57BL/6 小鼠 (20~25 g) 腹部右侧和右脚脱毛, 3 天后, 用砂纸在小鼠右后爪胫骨皮肤上刮出面积为 $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ 伤痕后涂抹 $20 \mu\text{l}$ 感染复数为 2×10^5 pfu 的 HSV-1 病毒液, 并通过 von Frey 细丝评估小鼠的疼痛行为学表现。结果显示, 接种 HSV-1 可诱发 60% ($n = 6/10$) 的小鼠产生带状疱疹样皮肤损伤, 皮损从病毒感染 3 后天可见, 到第 7 天逐渐愈合。此外, 在 HSV-1 感染后 5~21 天内观察到小鼠产生机械性疼痛超敏反应 (见图 6)。

三、现有动物模型揭示 PHN 发病机制

VZV 从潜伏期到激活状态是 PHN 的诱因, 但从 VZV 激活到 PHN 的发病过程目前尚未明确。通过对已有啮齿动物模型的研究, 使得 PHN 可能的发病机制被逐渐解析。

1. 病毒的激活感染

与其他神经病理性疼痛不同, PHN 是由于潜伏在神经节中的 VZV 激活感染所致。一些研究结果显示, VZV 感染神经元后, 病毒基因在神经元中的转录可能是慢性疼痛的诱因, 即通过炎症机制的诱导或是影响蛋白质的表达 (如 VZV 转录物作为改变宿主细胞基因表达模式的转录调节剂)^[25,28]。VZV 编码基因 63 (ORF63) 被认为对维持病毒潜伏期至关重要, 因为在潜伏期 ORF63 具有高丰度表达^[29]。在 VZV 感染的大鼠 DRG 中检测到 IE62 和 IE63 病毒蛋白, 其中 IE62 蛋白与 A 和 C 传入感觉

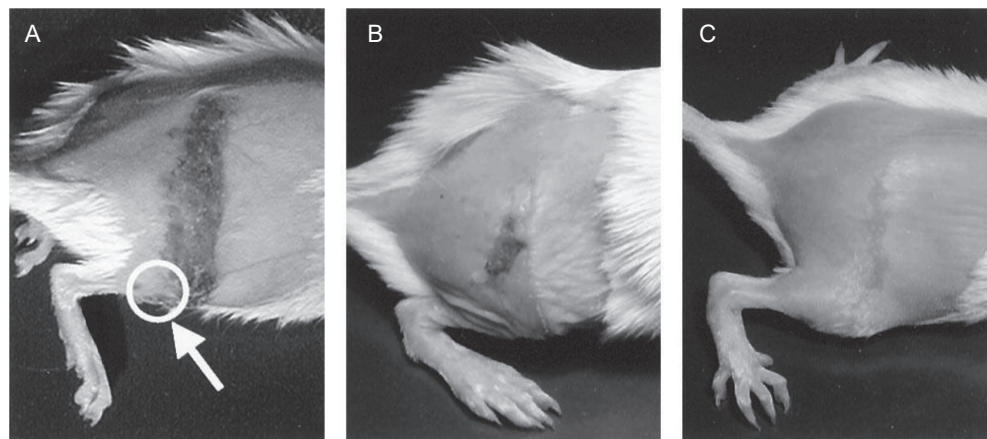


图 5 HSV-1 感染小鼠产生带状疱疹样皮肤损伤^[26]

HSV-1 (1×10^6 个斑块形成单位) 接种在小鼠右后爪胫骨上 (圆圈和箭头)。(A) 严重带状疱疹样皮损; (B) 皮损处有结痂脱落; (C) 皮损完全恢复

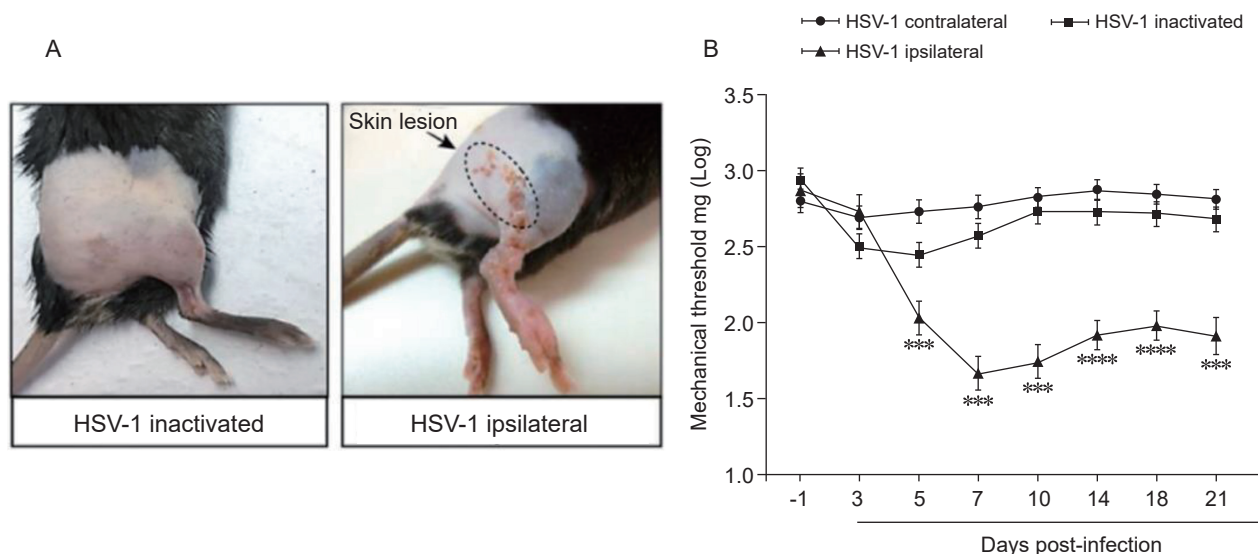


图6 胫骨皮肤感染 HSV-1 的小鼠具有疱疹性神经痛特征^[28]

(A) 接种 HSV-1 病毒 (2×10^5 pfu) 7 天后, C57BL/6 雄性小鼠皮肤出现带状疱疹样皮肤病变; (B) 与对侧和灭活的 HSV-1 病毒相比, HSV-1 (2×10^5 pfu) 感染引起接种侧机械性疼痛超敏反应。

Skin lesion: 皮肤损伤; HSV-1 inactivated: 失活的 HSV-1; HSV-1 ipsilateral: 同侧接种具有毒力的 HSV-1; HSV-1 contralateral: 接种具有毒力 HSV-1 的对侧爪; Mechanical threshold: 机械阈值; Days post-infection: (病毒) 感染后天数

神经元的标记物共表达^[30]。在 HSV-1 诱导的 PHN 小鼠模型中, 病毒能够在 DRG 和初级感觉神经元中增殖, 病毒基因组可在 20% 至 30% 的 DRG 神经元中检测到^[31,32]。HSV-1 基因的表达在病毒接种后第 4 至 7 天显著增加, 随后迅速下降, 在此期间, 伴随着带状疱疹样皮损在接种皮肤中爆发^[25,28]。

2. 剧烈的免疫炎症反应

最初, 免疫炎症反应被认为是带状疱疹相关性疼痛的一个关键因素, 因为带状疱疹与神经节的炎症以及伴随的运动和感觉根退化有关。在 HSV-1 诱导的 PHN 小鼠模型中, 巨噬细胞和中性粒细胞组成的白细胞浸润病毒感染的 DRG, 浸润的白细胞负责驱动 TNF- α 和 S100A9 等炎症介质的产生, 并导致疱疹性神经痛的发展^[28,33]。通过分子(靶向 S100A9)或药理学(抗炎药物)等手段抑制免疫炎症反应, 能够有效缓解病毒引起的机械性疼痛^[33,34]。

3. 外周神经纤维丢失

临床证据表明, PHN 可能是由神经节中神经元甚至脊髓神经元的兴奋性改变引起的, 特别是由病毒引起神经系统受损区域神经元的过度兴奋^[35]。VZV 注射于大鼠足垫诱导的 PHN 显示出外周神经支配的减少和神经元群体的改变^[36]。在 HSV-1 诱导的疼痛模型疱疹样皮损和 DRG 中, C 纤维神经元显著减少, 但 A 纤维神经元保持不变, 这也表明了 PHN 动态异常性疼痛主要与感觉 C 纤维神经元损伤有关^[32]。

4. 胶质细胞异常活化

Silva 等^[33]首次报道了感觉神经节中的神经免疫-胶质细胞相互作用是维持急性疱疹性神经痛的关键因素。Kong 等^[37]和 Zhang 等^[38]的结果显示, VZV 诱导的 PHN 大鼠模型中脊髓背角星形胶质细胞被显著激活, 鞘内给予 L- α -氨基己二酸(星形胶质细胞特异性抑制剂)可显著减轻机械性异常疼痛。

5. 离子通道功能异常

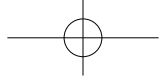
离子通道的异常表达也是 PHN 神经元过度兴奋的原因。在 PHN 大鼠的 DRG 中, $\alpha 2\delta 1$ 钙通道、Nav1.3 和 Nav1.8 离子通道的表达增加, 这被认为与 VZV 诱导的神经性疼痛有关^[30]。在 HSV-1 诱导的疼痛模型中, TNF/TNFR1 信号通路通过下调卫星胶质细胞中内向整流 K⁺ 通道 Kir4.1 并损害 K⁺ 稳态来介导疱疹性神经痛发生^[28]。

6. 疼痛相关基因表达模式改变

Guedon 等^[36]利用基因微阵列芯片研究 VZV 诱导的 PHN 大鼠模型, 基因微阵列数据显示 DRG 基因表达模式发生显著变化, 其中包括伤害感受相关基因 NTRK2、TRPV1 和 Calca (CGRP) 的表达上调。

四、小结与展望

在过去的二十年中, 已经建立了模拟 PHN 的啮齿动物模型, 并通过观察其特定行为来评估动物的伤害感受。然而, 目前没有一个单一模型能够



诠释 PHN 的全部临床特征, 也没有一个单一的疼痛行为学测定能够在动物中完成全面评估。因此, 需要根据自身的实验需求以设计实验并谨慎、合理地选择合适的模型。对于上述两种啮齿类动物模型, 显著的区别在于病毒能否在神经系统增殖。HSV-1 诱导的疼痛模型不仅可用于研究 PHN 的发病机制, 筛选相关抗病毒和镇痛药物, 还可作为其他具有嗜神经特性病毒(如脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒等)的研究范式。尽管 VZV 诱导的大鼠模型缺乏一些临床表现, 如疱疹样皮损和病毒复制, 但由 VZV 潜在感染引起的异常性疼痛和痛觉过敏持续存在, 这也为研究 PHN 的发生和发展机制以及寻找新的镇痛靶点提供了潜力。

疱疹病毒感染模型的制作需要严格的实验环境(特殊的病毒培养室和动物接种室), 而通过单次腹腔注射树脂毒素(reciniferatoxin, RTX, 200 或 250 $\mu\text{g/kg}$), 已被报道可以用于模拟 PHN 病人的独特感觉变化^[39]。例如, 一些 PHN 病人表现出机械痛觉过敏增加, 但热痛觉减退(对热不敏感), 这种独特的感觉体征在 RTX 模型中也可被观察到, 因此该模型也可了解 PHN 独特临床特征背后的机制和筛选靶向药物提供了有用的研究工具^[40]。

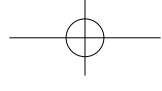
回顾 PHN 模型的发展, 主要困难之一是 VZV 的严格人类特异性。类似的嗜神经病毒(如 HSV-1)已经尝试建立 PHN 研究的模型。然而, 不同的病毒可能通过不同的生物途径影响疱疹相关性疼痛的发生。由于 VZV 是导致 PHN 的唯一病原体, 如何在啮齿类动物模型中使用 VZV 毒株来克服这种特异性感染是值得研究者思考的方向。也有报道指出细胞受体胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)已被鉴定为是 VZV 感染的潜在关键受体, 其可通过识别 VZV 糖蛋白 IE61 协助病毒感染, 基于此, 在啮齿类动物中的受体人源化也有可能克服 VZV 的物种特异性感染^[41]。

事实上, 这两种模型的疼痛是基于急性 VZV 或 HSV-1 感染, 偏离了人类 PHN 进展的正常途径(病毒从潜伏到激活感染)。迄今为止, 尚未有 VZV 再激活的动物模型报道。然而, 研究者已尝试通过免疫抑制等方法在猴水痘病毒(SVV)感染模型中诱导病毒再激活, 这为进一步优化 VZV 或 HSV-1 诱导的 PHN 模型提供了方向^[13]。如果能够开发出一种有效的病毒再激活模型并显示 PHN 样疱疹性疼痛, 将填补 PHN 与病毒潜伏-再激活之间未知关系的空白, 并有望成为更为可靠的 PHN 动物模型。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Depledge DP, Sadaoka T, Ouwendijk WJD. Molecular aspects of varicella-zoster virus latency[J]. *Viruses*, 2018, 10(7):349-370.
- [2] Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13):1338-1343.
- [3] Peng Q, Guo X, Luo Y, *et al.* Dynamic immune landscape and VZV-Specific T cell responses in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:887892.
- [4] Van Oorschot D, Vroeling H, Bunge E, *et al.* A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(6): 1714-1732.
- [5] Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(3):551-559.
- [6] Hayward K, Cline A, Stephens A, *et al.* Management of herpes zoster (shingles) during pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(7):887-894.
- [7] Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, *et al.* Post-herpetic neuralgia: a review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(3):17-22.
- [8] Daniel HC, Narewska J, Serpell M, *et al.* Comparison of psychological and physical function in neuropathic pain and nociceptive pain: implications for cognitive behavioral pain management programs[J]. *Eur J Pain*, 2008, 12(6):731-741.
- [9] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e004833.
- [10] Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, *et al.* Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus[J]. *J Gen Virol*, 1999, 80(9): 2433-2436.
- [11] Haberthur K, Messaoudi I. Animal models of varicella zoster virus infection[J]. *Pathogens*, 2013, 2(2):364-382.
- [12] Ku CC, Zerboni L, Ito H, *et al.* Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(7):917-925.
- [13] Sorel O, Messaoudi I. Varicella virus-host interactions during latency and reactivation: lessons from simian varicella virus[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:3170.
- [14] Krohel GB, Richardson JR, Farrell DF. Herpes simplex neuropathy[J]. *Neurology*, 1976, 26(6 PT 1):596-597.
- [15] Gonzales GR. Postherpes simplex type 1 neuralgia simulating postherpetic neuralgia[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1992, 7(5):320-323.



- [16] Maayan C, Nimrod A, Morag A, *et al.* Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients[J]. *J Med Virol*, 1998, 54(3): 158-161.
- [17] Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, *et al.* A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 7): 1581-1602.
- [18] Lan K, Luo MH. Herpesviruses: epidemiology, pathogenesis, and interventions[J]. *Virol Sin*, 2017, 32(5):347-348.
- [19] Cohen JI. The varicella-zoster virus genome[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 342:1-14.
- [20] Baird NL, Zhu S, Pearce CM, *et al.* Current in vitro models to study varicella zoster virus latency and reactivation[J]. *Viruses*, 2019, 11(2):103-118.
- [21] Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, *et al.* Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus[J]. *J Gen Virol* 1999, 80 (Pt 9)(9): 2433-2436.
- [22] Dalziel RG, Bingham S, Sutton D, *et al.* Allodynia in rats infected with varicella zoster virus-a small animal model for post-herpetic neuralgia[J]. *Brain Res Rev*, 2004, 46(2):234-242.
- [23] Hasnie FS, Breuer J, Parker S, *et al.* Further characterization of a rat model of varicella zoster virus-associated pain: relationship between mechanical hypersensitivity and anxiety-related behavior, and the influence of analgesic drugs[J]. *Neuroscience*, 2007, 144(4):1495-1508.
- [24] Katsumata K, Chono K, Suzuki H. Antiviral efficacy of the helicase-primase inhibitor amenamevir in murine models of severe herpesvirus infection[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158:201-206.
- [25] Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, *et al.* Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice[J]. *Pain*, 2000, 86(1-2):95-101.
- [26] Takasaki I, Sasaki A, Andoh T, *et al.* Effects of analgesics on delayed postherpetic pain in mice[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(5):1168-1174.
- [27] Sasaki A, Serizawa K, Andoh T, *et al.* Pharmacological differences between static and dynamic allodynia in mice with herpetic or postherpetic pain[J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(3):266-273.
- [28] Silva JR, Lopes AH, Talbot J, *et al.* Neuroimmune-glia interactions in the sensory ganglia account for the development of acute herpetic neuralgia[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(27):6408-6422.
- [29] Cohrs RJ, Gilden DH. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia[J]. *J Virol*, 2007, 81(6):2950-2956.
- [30] Garry EM, Delaney A, Anderson HA, *et al.* Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs[J]. *Pain*, 2005, 118(1-2):97-111.
- [31] Takasaki I, Andoh T, Nitta M, *et al.* Pharmacological and immunohistochemical characterization of a mouse model of acute herpetic pain[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2000, 83(4):319-326.
- [32] Sasaki A, Inomata Y, Serizawa K, *et al.* Contribution of sensory C-fiber neuron injury to mechanical dynamic allodynia in a murine model of postherpetic neuralgia[J]. *Neuroreport*, 2013, 24(3):137-141.
- [33] Silva CR, Melo BMS, Silva JR, *et al.* S100A9 plays a pivotal role in a mouse model of herpetic neuralgia via TLR4/TNF pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 353-362.
- [34] Ueda Y, Uta D, Tanbo S, *et al.* Inhibitory effect of amenamevir on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia in mice infected with herpes simplex virus-1[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98(1):50-57.
- [35] Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, *et al.* Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency[J]. *Neurol Clin*, 2008, 26(3):675-697, viii.
- [36] Guedon JM, Yee MB, Zhang M, *et al.* Neuronal changes induced by varicella zoster virus in a rat model of postherpetic neuralgia[J]. *Virology*, 2015, 482:167-180.
- [37] Kong C, Du J, Bu H, *et al.* LncRNA KCNA2-AS regulates spinal astrocyte activation through STAT3 to affect postherpetic neuralgia[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 113-125.
- [38] Zhang GH, Lv MM, Wang S, *et al.* Spinal astrocytic activation is involved in a virally-induced rat model of neuropathic pain[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23059.
- [39] Hidaka K, Maruta T, Koshida T, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase phosphorylation enhancement and Na(V)1.7 sodium channel upregulation in rat dorsal root ganglia neurons contribute to resiniferatoxin-induced neuropathic pain: the efficacy and mechanism of pulsed radiofrequency therapy[J]. *Mol Pain*, 2022, 18:17448069221089784.
- [40] Li HP, Su W, Shu Y, *et al.* Electroacupuncture decreases Netrin-1-induced myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain through mu-opioid receptors[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 1259-1268.
- [41] Li Q, Ali MA, Cohen JI. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread[J]. *Cell*, 2006, 127(2): 305-316.