

· 综述 ·

HPV58 与宫颈癌研究进展

朱佳妮, 丁爱萍, 张淑兰[△]

【摘要】 高危型人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染已被证实是宫颈癌及癌前病变发生的必要但非充分原因。HPV58 是高危型 HPV 之一, 并且感染 HPV58 在亚洲地区极其常见。就 HPV58 的流行病学特点、HPV58 的感染过程和致癌机制、HPV58 的整合状态与致癌性等进行综述。亚洲地区妇女的宫颈病变中, HPV58 阳性率很高, 尤以中国突出。其中, HPV58 基因变异在其感染与地理分布及恶变的过程中有重要作用。另外, HPV58 的 E6 和 E7 原癌基因高表达保留了宿主细胞的复制功能, 使细胞永生, 在上皮细胞转化过程中起到关键作用。并且, HPV58 基因整合到宿主基因是宫颈病变恶性转化的关键步骤。因此, 考虑到 HPV58 在中国的高分布, 关于 HPV58 基因变异, 流行病学特点, 病毒整合和病毒原癌基因等方面的大样本多来源的研究是今后主要的研究方向。

【关键词】 乳头状瘤病毒科; 宫颈肿瘤; 癌; 原癌基因; 病毒整合; 流行病学

Progress on Human Papillomavirus Type 58 Research of Cervical Diseases ZHU Jia-ni, DING Ai-ping, ZHANG Shu-lan.

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: ZHANG Shu-lan, E-mail: zsl0909@sina.com

【Abstract】 High risk human papillomavirus (HPV) plays a necessary, though insufficient, role in the development of cervical cancer. As one of the high risk HPV, HPV58's infection is very common in East-South Asian area. Thus, our review mainly focuses on the epidemiology, carcinogenicity and viral integration of HPV58. We found out that as one of the high risk HPV types, HPV58 is rare worldwide but being found more commonly in East Asia. E6, E7 of HPV58 are the major oncoproteins, which are responsible for the transformation of host cells. Moreover, the integration of HPV58 to the host cell also plays an important role in the transformation of host cells. Thus, a clear study is of a great significance to the research of the pathogenesis of HPV58 in cervical carcinoma and precancerous lesions and the health of Asian women. Therefore the epidemiology, carcinogenicity and viral integration of HPV58 will be the new host research hot spots.

【Keywords】 Papillomaviridae; Uterine cervical neoplasms; Carcinoma; Proto-oncogenes; Virus integration; Epidemiology

(J Int Obstet Gynecol, 2014, 41: 137-141)

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 其发病率仅次于乳腺癌、结肠直肠癌, 且近年来发病率有逐年升高和年轻化的趋势^[1]。在中国青年女性(≤30岁)中宫颈癌的发病率每年增长2%~3%。流行病学和分子生物学研究证实高危型人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染是宫颈癌及癌前病变发生的必要但非充分原因^[2]。至少90%的宫颈癌患者中可发现HPV DNA, 且持续感染时间越长, HPV的作用越强, 其所导致的宫颈病变的恶性程度越高^[3]。在中国及其他亚洲国家的妇女中, HPV58的感染例数占有HPV感染总数的

11.5%~28%, 而在全世界范围仅为0~3%^[4]。HPV58的E6、E7是主要原癌蛋白, 是引发和保持宿主细胞转化所必需的蛋白, E6和E7这两个病毒蛋白总在HPV阳性的宫颈癌细胞中表达^[5]。因此, 明确HPV58在宫颈癌及癌前病变的发病机制对于亚洲尤其是中国妇女的健康尤为重要。

1 HPV58 的流行病学特点

在世界范围内, HPV感染最常见的型别是HPV16和HPV18, 在欧洲和美国是HPV45, 然而在东南亚, HPV58是第三常见的HPV型别^[6]。在东南亚地区宫颈病变中, HPV58阳性率很高, 占HPV阳性宫颈浸润癌的(10.2±3.9)%, 而世界范围内只有2%的宫颈癌是由HPV58引起的^[6]。另外, HPV58在宫颈鳞状细胞癌的高阳性率在中国的上海(28%), 香港(10%)和台湾(10%)及其他东亚国家包括韩国

基金项目: 国家自然科学基金(81372776); 辽宁省医学高峰建设工程项目(2010696); 辽宁省科学技术计划项目(2011225009); 盛京自由研究者计划(200806); 沈阳市科学技术计划项目(F11-262-9-15)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院妇产科

通信作者: 张淑兰, E-mail: zsl0909@sina.com

[△]审校者

(16%)和日本(8%)等均有报道^[1]。

1.1 HPV58 基因变异与地理分布关系

1.1.1 宿主基因变异 HPV58 在东亚高分布的原因仍未全面了解。从 HPV 感染上皮组织到肿瘤的克隆细胞团是一个多步骤、多因子调控的过程。其中宿主基因变异很可能是决定性因素。一项针对香港妇女的研究发现, 宿主人类白细胞抗原等位基因 *HLA-DQB1*06* 与 HPV58 阳性的宫颈上皮内瘤变 III (CIN III)/宫颈浸润癌的发生呈正相关, 且这种风险相关性只在 HPV58 中发现^[1]。另一宿主人类白细胞抗原等位基因 *HLA-DQ*03*, 在欧洲宫颈癌病例中发现是一个危险等位基因, 却在香港的研究中呈现保护性^[7]。这种相反的结果提示, 一定存在除宿主基因变异外其他重要因素影响 HPV58 的感染与恶变。其中, HPV58 基因变异在其感染与地理分布及恶变的过程中起到了重要作用。

1.1.2 病毒基因变异 中国香港的研究发现, 一个常见的 HPV58 的变异型可能有更高的致癌性。该基因变异与宫颈癌的比值比是 10.14(95%CI 为 10.14~74.72), 是没有此突变型的 6.9 倍。这种变异包括 E7 蛋白上的 2 个氨基酸的替换, T20I 和 G63S。T20I 的氨基酸替换与 E7 蛋白上的 Leu-Xaa-Cys-Xaa-Glu 结构域邻近, 此结构域是 E7 与 pRB 及其同家族蛋白, p107 和 p130 结合的相关结构域。G63S 的替换造成 E7 蛋白的一个丝氨酸被酪蛋白激酶 II 磷酸化, 并且这种磷酸化程度与 E7 蛋白的致癌潜能呈正相关^[1]。另有研究对中国东南部的 177 例 HPV58 阳性的宫颈病变进行病毒 E6 和 E7 基因变异分析, 该研究结果与之前香港的研究结果一致: 即 E7 基因上的 C632T(T20I)和 G760A(G63S)变异与宫颈病变严重程度呈正相关($P < 0.05$)^[14]。

最近两项独立的研究均利用 HPV58 L1 和长调控区(long control region, LCR)基因的变异绘制出相似的进化树; 并按核苷酸序列差异接近 1.0%~10.0% 并且整个基因组的差异在 0.5%~1.0% 的标准将 HPV58 型别内的不同变异分为 A (亚世系 A1 和 A2), B(亚世系 B1 和 B2), C 和 D(亚世系 D1 和 D2) 4 个世系^[1, 8-9]。分析来自 4 个大洲的 15 个国家的 401 个样本数据发现, A 世系在所有区域中均为最流行的型别, C 世系在非洲更常见, 而 D 世系在非洲比亚洲更常见^[1]。但也有学者提出这样的 HPV58 的系统命名方法需要修正, 因为上述命名违反了并系的原则, B 世系实际上包括 C 和 D 世系^[10]。值得注意的是, 可以代表 HPV58 的原始型别的亚世系 A1, 却很

少在亚洲以外的地区发现^[1]。

一项中国东北地区的研究分析了 235 例 HPV58 阳性宫颈病变的 HPV58 E6, E7, L1 基因和 LCR 的基因变异。该研究发现在中国东北地区妇女感染的 HPV58 毒株中, E6(83.8%)、E7(76.7%)、L1(90.8%)基因和 LCR(91.4%)具有很高的变异率。并且, 在 174 例毒株中有 142 株发现属于 HPV58 的 A 世系^[11]。由此可见, 亚洲地区 HPV58 感染高发可能与 HPV58 A1 亚型的高致癌性有关, 但具体机制还有待进一步研究。

最近一项研究对 HPV58 型的 E6 和 L1 基因进行测序, 并据此绘制 HPV58 的进化树。该进化树提示 HPV58 毒株由非洲西部起源, 变异株传入欧洲、拉丁美洲、东南亚等地, 其中在东南亚地区形成另一新的重要策源地, 再次以不同变异株播散至东南亚其他地区、欧洲、北美洲、拉丁美洲等地, 其中非洲、东南亚是两处重要的毒株散播源地, 这在一定程度上印证了两地 HPV58 高检出率的流行病学报道。可以推测, HPV58 在非洲、东南亚出现高感染率极有可能源于 HPV58 变异株时间上的较早存在(或传入), 亦有可能因为起源较早(接近“根”)的变异株毒力较强^[12]。

1.2 HPV58 的结构 HPV58 是高危型 HPV 的一种, 是 8 种最常见的宫颈癌 HPV 感染型别之一。HPV58 属于 Alpha 乳头瘤病毒第 9 种属, 与 HPV33 有较近的亲缘关系^[10], 是环形双链 DNA 病毒, 无包膜, 基因组接近 8 kb。HPV58 基因组可以被分为 3 个区域: LCR、早期基因区(E1, E2, E4, E5, E6 和 E7)和晚期基因区(L1 和 L2)。LCR 调节 DNA 的复制, 早期区与病毒的复制和致癌机制有关, 晚期区产生病毒的衣壳蛋白^[2]。其中 E6、E7 基因编码的蛋白是主要原癌蛋白, 具有使宿主细胞转化功能^[13]。L1 基因蛋白编码的衣壳蛋白可以自我组装成病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs), 在动物模型中可以刺激机体产生长效的中和抗体, 可用作疫苗的研制^[11, 14]。

2 HPV58 的感染过程和致癌机制

2.1 HPV58 的感染过程 HPV58 主要感染复层上皮细胞, 以核质粒形式复制^[11]。HPV 基因组只有 8 000 kb, 不能编码聚合酶或其他病毒基因复制所需的酶, 因此 HPV 必须依赖宿主细胞复制蛋白来介导 DNA 的合成。大多数病毒感染细胞后, 在同一细胞复制子代病毒。而 HPV 则相反, 只有在其感染细胞经历有丝分裂产生子代细胞且子代细胞分化后, 其

才能合成新的病毒颗粒。HPV 的产生子代病毒周期主要取决于宿主细胞的分化程度^[15-16]。

为了能持续感染宿主细胞,首先 HPV 通过表皮的小破口最先感染基底层细胞,此时病毒基因组以游离形式存在并维持在低拷贝数水平。之后,被感染基底层细胞经历不对称有丝分裂,一子代细胞继续留在基底层,保持分裂能力;另一子代细胞向表层移动并分化。HPV58 E6 和 E7 原癌蛋白使 p53 及成视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, pRB) 失活,从而向表层移动的子代细胞分化的同时仍保留有丝分裂的能力。这一细胞到达上皮组织上层时重新进入 S 期,开始大量复制 HPV 基因组。在分化期末期的顶层细胞中,病毒衣壳蛋白合成后组装成病毒颗粒包裹病毒基因组成具有感染能力的子代病毒,在最顶层的角化上皮释放出细胞^[16-18]。

病毒复制发生在上皮组织已分化的细胞中。为了使 HPV 能在已分化细胞中复制,E6 和 E7 原癌蛋白通过使一系列细胞周期调节因子及肿瘤抑制因子如 p53, pRB 失活使细胞重新进入 S 期;并废除细胞周期检验点的功能,从而导致被感染细胞的增殖能力与分化能力独立分开,达到使感染细胞永生化的目的,病毒基因组得以不断复制^[18-19]。因此,HPV58 基因组相关早晚期蛋白的功能也可能从侧面验证 HPV58 感染复层上皮的过程。

2.2 E6、E7 蛋白的转化作用 HPV 介导的人上皮细胞转化是多步骤过程,包括 HPV DNA 整合到人类基因组,病毒原癌基因 E6、E7 的转录失调以及染色体的不稳定。HPV E6 和 E7 原癌基因高表达保留了宿主细胞的复制功能,使细胞永生化的,在上皮细胞转化过程中起到关键作用^[20-21]。

E7 蛋白是小的磷蛋白,有保守结构域 1 (conserved region 1, CR1) 和 CR2,这 2 个结构域与高危型 HPV E7 蛋白的转化能力密切相关。高危型 HPV 的 E7 蛋白使肿瘤抑制因子 pRB 及同一家族的 p107 和 p130 失活。CR2 同源结构域中的一个保守模体 Leu-X-Cys-X-Glu(LXCXE)是 E7 与 pRB 结合的充分必要条件。CR2 中缺失 pRB 核心结合位点的 HPV16 E7 蛋白突变型不能与 pRB 家族的蛋白结合。但相关研究未在 HPV58 中进行^[17]。pRB 是细胞周期 G₁ 向 S 期过渡的负向调节因子,其通过与 E2F(E2 factor)转录因子结合实现这一功能。E7 与 pRB 结合释放出 E2F。E2F 是一个重要转录因子家族,是由 E2F (E2F1-8) 亚基和 DRTF-1-多肽 (DR transcription factor-1-polypeptide-1, DP-1), DP-2 亚基组成的异

二聚体,是细胞由 G₁ 期向 S 期过渡的关键调节因子。另外,一系列细胞活动包括细胞分化、细胞凋亡和基因的不稳定均受 E2F 调控。在细胞 G₁ 期的 pRB/E2F 复合体起到转录抑制的作用^[17]。E2F 激活,从而导致一系列与 S 期 DNA 复制相关的基因被激活。

高危型 HPV E7 蛋白还可与组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylases, HDACs) 结合,促进 HDACs 在其他启动子上的移动而激活转录。研究发现 E7 蛋白与 HDACs 结合的序列不同于与 pRB 结合的序列。E7-RB-HDAC 的相互作用是病毒基因组维持游离状态所必需的,并且能在细胞分化的同时保持细胞处在 S 期环境下。这种细胞环境对于产生子代的病毒复制病毒基因组十分必要。E7 蛋白不仅与 pRB 形成复合物使其失活,又通过泛素依赖通路使其降解。这种降解意味着低水平的 E7 已足够阻止 pRB, p130 或 p107 与 E2F 结合,并能废止 pRB 其他的功能,例如 DNA 修复和基因组完整性的保持^[18]。另有研究显示,高危型的 HPV E7 蛋白与 pRB 的结合能力比低危型更强。

E7 蛋白也可通过与细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子的相互作用而改变细胞周期调控,使细胞分化与有丝分裂独立分开^[18]。E7 与 pRB 的结合可以抑制细胞生长,而激活 p53 依赖的通路引起细胞凋亡。而高危型 HPV E6 可以失活 p53 而抵消 E7 激活细胞死亡通路的作用。E6 结合细胞内的泛素连接酶 E6-AP(E6-associated protein),使 p53 泛素化降解,不能转位入核,从而抑制 p53 发挥细胞阻滞与诱导凋亡的作用^[9]。E6 蛋白还可以激活端粒酶的表达并调节含盘状同源区域(PDZ)结构域蛋白的活性及肿瘤坏死因子受体,使细胞达到永生化的目的。另外,E6 与 p53 的相互作用可能影响酪氨酸激酶家族(Src)的非受体酪氨酸激酶的调节或使其降解,也许能潜在地激起 HPV 感染细胞的有丝分裂^[18, 22]。

单独 E6 或 E7 均可使人类细胞永生化的,但是两者相互补充作用可以提高细胞永生化的效率。然而 E6、E7 联合或单独作用都不足以使细胞发生恶性转化。目前有 2 种假说来解释 HPV 感染的细胞发生恶性转化的机制:①有证据证明 1 个独立分开的细胞内或细胞间的信号级联反应阻止细胞由永生化的向恶性转变。原癌基因的转录或病毒原癌蛋白的表达可能通过维 A 酸受体或细胞因子如:转化生长因子 β, α 干扰素或肿瘤坏死因子 α 来调节这一过程。②宿主细胞基因变异可能与病毒原癌蛋白相互作用,一起作用于原癌基因,导致永生化的向恶性转化。

向恶性转化的过程很可能与细胞内或细胞间信号通路的基因水平改变有关。HPV 感染的特征性改变——染色体的不稳定,可能是导致这些基因改变的原因之一^[22]。

3 HPV58 的整合状态与致癌性

3.1 整合与病毒癌基因 高危型 HPV 基因整合到宿主基因是宫颈病变恶性转化的关键步骤^[20]。病毒基因的整合可导致 E2 基因断裂,从而废除 E2 基因对于病毒原癌基因 E6 和 E7 的转录抑制作用^[23]。因此,HPV 基因整合保证了病毒原癌基因 E6 和 E7 持续表达从而引发恶变。以往研究通过原位杂交的方法发现 88% 的宫颈上皮内瘤变(CIN) II 度或 CIN III 度具有整合的病毒 DNA^[24]。病毒整合也因此被视为高度宫颈病变和浸润性宫颈癌早期发现的替代标志。在大量宫颈癌病例中,病毒原癌基因表达失调控多发生在整合了 HPV DNA 的宿主细胞中。在体外实验中发现,整合了 HPV DNA 的细胞更具有增殖优势。

基因整合不是高危型 HPV 病毒正常周期的一部分,在整合时删去合成病毒必需的基因是病毒整合的一大特点。因此,病毒基因的整合为宿主细胞提供了生存优势而非病毒本身^[24]。高危型 HPV 整合也可以有效地激活端粒酶,通过与 E7 的协同作用永生上皮细胞^[24]。对低度鳞状上皮内病变(LSIL)的 HPV58 整合位点分析发现:HPV58 整合时,在 E1 基因区域有 2 个主要的断裂位点。从低度宫颈病变到宫颈鳞状细胞癌,E1 基因的断裂均有发现,表明 E1 断裂在 HPV58 整合的早期发生^[3,25]。

3.2 HPV 整合位点 病毒的整合位点分散于整个病毒基因组,没有明确的整合位点。但是宿主基因的常见脆性位点(common fragile sites, CFSs)、易位断裂点和转录活跃区都是公认的较易整合病毒基因的区域^[6,26]。有研究利用连接介导 PCR(ligation-mediated PCR)对整合位点两侧的序列进行分析,发现 HPV58 基因片段多整合于人类基因组重复原件序列^[27]。最显著的整合位点是 8q24.21,靠近原癌基因 MYC 位点。在 13 例 HPV58 阳性样品中,发现 2 例病毒的整合位点位于或邻近肿瘤抑制基因。值得一提的是,MYC 在宫颈癌中的高表达提示,HPV 基因整合可能影响其邻近基因的转录^[24]。

3.3 整合后病毒基因的表达 通常高危型 HPV 基因至少将 E6、E7 和上游调控区(upstream regulatory region, URR)整合于宿主基因。早期研究表明,在 HPV 感染的低度鳞状上皮内病变中,E6 和 E7 基因

的表达主要在角化上皮的顶层,而很少在基底层表达。因此,基底层宿主细胞对于病毒的转录很可能存在抑制作用。体外培养的角化细胞中发现 HPV 早期基因的转录只有在基底层以上的上皮组织被激活。URR 上的 CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)结合位点被视为抑制整合病毒基因转录的关键位点^[25]。

另有一项研究发现,在 CIN 和宫颈癌中,病毒原癌基因的表达水平也相差很大。并且,病毒原癌基因表达水平与病变组织的分化程度和病毒的物理状态均无关。这表明病毒的整合不一定保证病毒基因高水平转录,但是至少保证病毒基因持续表达^[24]。

3.4 整合的高危 HPV 基因受游离高危 HPV 基因调节 高危型 HPV 基因整合必须发生在有游离病毒基因的细胞中。这对于 E2 基因调节病毒基因转录十分重要,因为 E2 基因的调节作用主要取决于病毒基因的物理状态。在对 HPV16 的研究中发现,E2 基因的过表达对于游离的 HPV16 基因转录无明显作用,却抑制了 HPV16 整合基因的转录。这也提示在 HPV 整合基因和游离基因同时存在的情况下,游离的 E2 表达抑制 HPV 整合基因的转录,当 HPV 整合基因转录克服这种抑制作用时,该宿主细胞较其他感染的细胞具有生存优势,并能维持 HPV E6 和 E7 基因的长期表达^[25]。

4 结语

HPV58 是亚洲地区高发 HPV 型别,近来多数研究发现这种地理分布特点很可能与 HPV58 自身的基因变异有关,也可能与亚洲人种 HPV58 的易感染性有关,其具体原因还有待深入研究。更确切的 HPV58 世系命名方式还有待达成共识,这对于 HPV58 基因变异的研究及基因树的绘制有很大帮助。另外,HPV58 的基因变异和病毒整合状态与其致癌性的关系也是最新的研究热点。高危型 HPV 基因整合到宿主基因是宫颈病变恶性转化的关键步骤,因此在不同程度宫颈病变与宫颈癌之间,HPV 整合率的差异是反应这一恶性转变的客观指标。由于 HPV58 的地域分布局限,阳性率较 HPV16、HPV18 低,因此关于 HPV58 基因变异和整合状态的多中心、大样本研究尚待开展。

参 考 文 献

[1] Chan PK. Human papillomavirus type58: the unique role in cervical

- cancers in East Asia[J]. *Cell Biosci*, 2012, 2(1): 17.
- [2] Yang HJ. Aberrant DNA methylation in cervical carcinogenesis[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(1): 42-48.
- [3] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(2): 123-137.
- [4] Ding T, Wang X, Ye F, et al. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(3): 436-443.
- [5] Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses; novel functions of E6 and E7 oncoproteins[J]. *Rev Med Virol*, 2009, 19(2): 97-113.
- [6] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(101): 2349-2359.
- [7] Chu TY. Risk Factors and genetic markers of human papillomavirus induced cervical carcinogenesis: a focus on Chinese populations in Southeast Asia and Southern China[J]. *Tzu Chi Med J*, 2008, 20(2): 91-100.
- [8] Chan PK, Luk AC, Park J, et al. Identification of human papillomavirus type 58 lineages and the distribution worldwide [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11): 1565-1573.
- [9] Chen Z, Schiffman M, Herrero R, et al. Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20183.
- [10] Godínez JM, Heideman DA, Gheit T, et al. Differential presence of Papillomavirus variants in cervical cancer: an analysis for HPV33, HPV45, and HPV58[J]. *Infect Genet Evol*, 2013, 13: 96-104.
- [11] Liu JH, Lu ZT, Wang GL, et al. Variations of human papillomavirus type 58 E6, E7, L1 genes and long control region in strains from women with cervical lesions in Liaoning province, China[J]. *Infect Genet Evol*, 2012, 12(7): 1466-1472.
- [12] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(1): 63-73.
- [13] Chan PK, Lam CW, Cheung TH, et al. Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(16): 1249-1253.
- [14] Xie X, Liu Y, Zhang T, et al. Human papillomavirus type 58 L1 virus-like particles purified by two-step chromatography elicit high levels of long-lasting neutralizing antibodies [J]. *Arch Virol*, 2013, 158(1): 193-199.
- [15] Li J, Wang X, Liu J, et al. Replication and transcription of human papillomavirus type 58 genome in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Virology*, 2010, 7: 368.
- [16] Kajitani N, Satsuka A, Kawate A, et al. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation[J]. *Front Microbiol*, 2012, 3: 152.
- [17] McLaughlin-Drubin ME, Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein[J]. *Virology*, 2009, 384(2): 335-344.
- [18] Cary A, Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins pathways to transformation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(8): 550-560.
- [19] Korzeniewski N, Spardy N, Duensing A, et al. Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses[J]. *Cancer Lett*, 2011, 305(2): 113-122.
- [20] Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 307-313.
- [21] Annunziata C, Buonaguro L, Buonaguro FM, et al. Characterization of the human papillomavirus (HPV) integration sites into genital cancers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 803-808.
- [22] Palefsky JM, Cranston RD. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer[EB/OL]. [2014-02-21] <http://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer>.
- [23] Chan PK, Cheung JL, Cheung TH, et al. Profile of viral load, integration, and E2 gene disruption of HPV58 in normal cervix and cervical neoplasia[J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(6): 868-875.
- [24] Schmitz M, Driesch C, Beer-Grondke K. Loss of gene function as a consequence of human papillomavirus DNA integration [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): 593-602.
- [25] Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? [J]. *J Pathol*, 2007, 212(4): 356-367.
- [26] Li H, Zhang R, Cai Y, et al. Determination of integrated HPV58 sequences in cervical lesions[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(7): 1234-1237.
- [27] Ho CM, Chien TY, Huang SH, et al. Integrated human papillomavirus types 52 and 58 are infrequently found in cervical cancer, and high viral loads predict risk of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(1): 54-60.

(收稿日期: 2013-01-10)

[本文编辑 孙东建]