

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2018.01.007

• 综述 •

## 人乳头瘤病毒感染与 STAT 通路关系的研究进展

吴盈盈, 吴思, 王爽, 孙峥嵘

中国医科大学附属盛京医院生物样本库, 沈阳 110004

**摘要:** 宫颈癌为全球女性常见第二大恶性肿瘤, 而人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是98%以上宫颈癌的致病因子。HPV感染后, 通过与宿主相互作用成功逃避免疫清除, 在生殖道中建立持续感染。信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族成员是天然免疫应答的重要调节因子, HPV通过抑制STAT1的表达来稳定维持病毒游离基因水平。STAT5是另一重要成员, 可调控细胞周期进程。有研究表明, HPV阳性细胞中STAT5被激活对HPV基因组的扩增十分重要。HPV的持续感染与异常表达的STAT蛋白相互作用, 可能与宫颈癌的发展密切相关。通过药物靶向这些途径抑制HPV感染, 可能为宫颈癌治疗提供新思路。本文就此方面研究进展进行综述。

**关键词:** 人乳头瘤病毒; 信号转导与转录激活因子; 干扰素; ATM DNA损伤通路

## Advances in relationship between human papillomavirus infection and STAT pathway

WU Yingying, WU Si, WANG Shuang, SUN Zhengrong

*Biobank, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China*

**Abstract:** Human papillomavirus (HPV) is the causative pathogen for over 98% of cervical cancer, which is the second most common cancer in women worldwide. Prior to the development of cancer, HPV establishes persistent infections in the genital tract and successfully evades immune clearance. Members of the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) family are important regulators of the innate immune response. HPV proteins can downregulate the expression of STAT1 to allow stable maintenance of viral episome. STAT5 is another member of this pathway, which plays an important role in controlling cell cycle progression. Several studies reveal that STAT5 is activated in HPV-positive cells and it is necessary for HPV genome amplification. Persistent infection of HPV interacts with abnormal expression of STAT proteins and contributes to the development of cervical cancer. Targeting of these pathways by pharmaceuticals can inhibit HPV infection, which will contribute to the treatment of cervical cancer. The article summarizes the progress on the relationship between HPV and STAT pathway.

**Key words:** Human papillomavirus; Signal transducer and activator of transcription; Interferon; ATM DNA damage pathway

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是无包膜DNA病毒, 已发现超过200种亚型, 且约

1/3可感染生殖道鳞状上皮。高危型HPV是宫颈癌的主要病原体, 特别是HPV16、HPV18、HPV31

基金项目: 国家自然科学基金(81171581)

通信作者: 孙峥嵘

Corresponding author: SUN Zhengrong, E-mail: surzr@sj-hospital.org

和 HPV35,与宫颈癌关系更为密切,占 90%以上。建立持续性感染是 HPV 引发宫颈癌的前提,而逃避天然免疫和适应性免疫的监督则是必要条件。Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路是调节先天免疫反应的主要途径。JAK/STAT 通路的激活由外界细胞因子、生长因子和干扰素 (interferon, IFN) 介导,导致下游数百个基因表达增加,从而促进或抑制 HPV 扩增<sup>[1]</sup>。HPV 与 STAT 之间有多重关联,本文仅就 JAK/STAT 信号通路与 HPV 感染导致宫颈癌的关系进行综述。

## 1 HPV 蛋白和病毒复制周期

HPV 基因组长约 8 kb,含有早期基因、晚期基因和调节基因及至少 8 个开放读码框,分别编码 E1、E2、E4、E5、E6、E7 早期蛋白,以及 L1、L2 衣壳蛋白。HPV 感染上皮基底细胞,其生命周期与上皮细胞分化密切相关。在 HPV 生命周期中,病毒 E1~E4 蛋白水平随基因组扩增而上升,E4 蛋白在上皮细胞中积累以支持病毒合成。E1~E4 蛋白通过其 N 端富含亮氨酸的基序与细胞角蛋白相关联,最终有助于病毒颗粒释放<sup>[2]</sup>。最近研究表明,病毒与宿主的相互作用可能影响病毒基因组扩增,破坏 HPV16 E1~E4 角蛋白结合基序,导致病毒生命周期中的扩增缺陷<sup>[3]</sup>。在未分化和分化细胞中,E6、E7 蛋白均对 HPV 生命周期有调节作用,并在维持病毒游离基因中发挥重要作用。

HPV 生命周期依赖上皮细胞分化。由于 HPV 仅编码少量蛋白,它们必须利用宿主细胞的复制酶进行复制<sup>[4]</sup>。HPV 感染鳞状上皮基底细胞后,其基因组在细胞中维持低水平(每个细胞中约 100 拷贝)。在已感染的基底细胞中,HPV 的游离基因和细胞染色体一起复制,并均匀分配至新的基底细胞中,子代基底细胞将继续分化。随着这种被感染的子代基底细胞的分化,病毒基因组将复制至上千个拷贝数。然而,关于最初病毒进入细胞后病毒早期基因表达的机制、病毒蛋白如何靶向作用于天然免疫应答等有关信息,还知之甚少。

## 2 HPV 感染引起 IFN 水平变化

病原体进入人体后,由可识别非自身分子的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,即识别病原体相关分子模式(pathogen-

associated molecular pattern, PAMP)。PAMP 包括细菌表面的脂多糖、内毒素及病毒基因组的核酸基序。病毒感染后被 PRR 识别,常导致下游信号转导通路级联式激活,包括干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 通路、STAT 通路,以及细胞因子如 IFN、白细胞介素 (interleukin, IL) 的产生。IFN 家族主要有 3 型。人类细胞中,I 型包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ 、IFN- $\omega$  等;II 型为 IFN- $\gamma$ ;III 型包括 IFN- $\lambda 1$ 、IFN- $\lambda 2$ 、IFN- $\lambda 3$  等。IRF 家族有 9 个成员,无活性的 IRF 最初位于细胞质中,识别病毒感染后处于激活状态,并发挥不同的作用。其中 IRF1、IRF3、IRF5、IRF7 是 II 型 IFN 的主要活化剂,而 IRF2 是 IRF1 活性的负调节物。

同时,HPV 感染后可抑制宿主细胞 IFN 信号转导,此过程是通过调节 IRF 来降低 IFN 合成。HPV16 E7 通过组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 依赖机制阻断 IRF1 的表达。相似的是,过表达 HPV38 E6 和 E7 可下调 IRF1 和主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 重链表达<sup>[5]</sup>。HPV16 E6 蛋白也以 IRF 为靶点,并与 IRF3 结合来抑制转录活性。上述因子相互作用,使 HPV 蛋白下调 IRF,并降低 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\kappa$  的表达<sup>[6]</sup>。IFN- $\kappa$  是皮肤组织中特异表达的独特 IFN,可能是影响 HPV 感染的主要亚型。有研究显示,HPV E6 通过调节 IFN- $\kappa$  启动子的甲基化来抑制其表达<sup>[6]</sup>,也能引起 PRR 表达模式变化<sup>[7]</sup>。IRF 被认为是直接调节 HPV 转录反馈回路的一部分,因为在角质细胞中 IRF-2 可激活 E6 和 E7 启动子<sup>[8]</sup>,而 IRF-3 抑制 HPV8 表达<sup>[9]</sup>。

## 3 STAT 蛋白的激活及作用

STAT 蛋白家族有 7 个成员:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5 $\alpha$ 、STAT5 $\beta$  和 STAT6。它们可被细胞中的一系列信号蛋白激活,如细胞因子、生长因子、与细胞表面特定受体结合的激素等。STAT 蛋白激活磷酸化后形成同源或异源二聚体,迁至胞核并参与细胞生理或病理过程,包括增殖、分化、凋亡、血管生成<sup>[10]</sup>,以及细胞转变、癌形成等<sup>[11]</sup>。

STAT1、STAT2 与 I 和 II 型 IFN 的调节有关,而 STAT5 受细胞因子的调节并可激活一系列下游基因。感染病毒的细胞在识别感染后进行 IFN 合成与分泌,然后胞外 IFN 与邻近细胞的受体结合并激活 JAK/STAT 通路,从而刺激数百种基因表达,

阻断病毒传播。在典型的I型IFN通路中,IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 与异源二聚体跨膜IFN- $\alpha$ 受体(interferon  $\alpha$  receptor, IFNAR)结合。IFNAR的参与可激活受体相关的JAK1和酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, TYK2),磷酸化胞质中无活性的STAT蛋白。与此相似,IFN- $\gamma$ 结合IFN- $\gamma$ 受体(interferon  $\gamma$  receptor, IFNGR),激活JAK1和JAK2,磷酸化STAT蛋白。

在未感染细胞中,未磷酸化的STAT蛋白定位在胞质中。受体与IFN结合后,STAT蛋白受体相关激酶磷酸化,如JAK1、JAK2和TYK2。磷酸化后,STAT1和STAT2形成异源二聚体,并与IRF9形成复合物,即干扰素刺激基因因子3(interferon-stimulated gene factor 3, ISGF3)。ISGF3复合物迁至细胞核,与位于超过100个抗病毒基因(即ISG)的启动子区域中的干扰素刺激应答元件(interferon-stimulated response element, ISRE)结合,并诱导抗病毒基因表达。其中两个重要的抗病毒因子是RNA依赖蛋白激酶(RNA-dependent protein kinase, PKR)和核糖核酸酶L(RNase L),PKR可阻止病毒蛋白翻译,RNase L介导病毒RNA降解。IFN- $\gamma$ 与其受体结合后激活JAK激酶,使STAT1蛋白磷酸化,形成同源二聚体,并迁至细胞核,与活化的IFN- $\gamma$ 激活序列(interferon  $\gamma$  activated sequence, GAS)结合,该序列元件位于诱导ISG表达的启动子中。ISGF3和STAT1同源二聚体可激活一组重叠的基因<sup>[12]</sup>。同样,STAT5在胞质中以未磷酸化的形式存在,细胞因子与细胞因子受体结合使STAT5磷酸化,并使STAT5的STAT5 $\alpha$ 和STAT5 $\beta$ 这两个亚型形成同源或异源二聚体,这些二聚体可激活一系列下游基因,但与STAT1和STAT2激活的基因不同<sup>[12]</sup>。最近研究还表明,未磷酸化的STAT1和STAT2可与IRF9形成三聚体复合物以诱导少数基因的表达,而这些基因有抗病毒或免疫调节的功能<sup>[13]</sup>。

## 4 STAT蛋白与HPV感染的关系

### 4.1 HPV感染抑制STAT1表达,STAT1表达抑制HPV复制

如上所述,HPV感染后通过调节IRF来降低IFN合成,而IFN是STAT通路激活的主要细胞因子,其表达下降导致STAT激活减少。除抑制IFN表达,HPV蛋白还干扰JAK/STAT通路诱导,其中高危型HPV E6的重要靶标是转录因子P53,E6与

细胞E3泛素连接酶即E6相关蛋白(E6-associated protein, E6AP)结合以降解P53,也可通过阻止其乙酰化来抑制P53功能,进而抑制STAT1表达。E7可与ISGF3复合物中的P48结合,阻止该复合物向核迁移,从而抑制ISG基因表达。HPV31和HPV16阳性宫颈角质上皮的微阵列分析表明,E6和E7可抑制STAT1转录,但不抑制STAT2转录,导致HPV31阳性角质上皮中STAT1表达抑制及下游基因转录相应降低。高危型HPV蛋白可抑制一系列ISG表达,包括黏液病毒抗性蛋白1(myxovirus resistance 1, MX1)、IFN诱导的四肽重复蛋白(IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats, IFIT)和2'-5'寡聚腺苷酸合成酶(2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS)。然而,一旦增加外源IFN,这些基因表达可恢复至正常水平。有研究表明,IFIT1与E1复制蛋白结合,使E1在胞质中聚集,导致HPV复制减少<sup>[14]</sup>。与IFIT1不同,IFIT系列的其他成员,如干扰素诱导跨膜蛋白(IFN-induced transmembrane protein, IFITM)对HPV感染无任何抑制作用<sup>[15]</sup>。病毒蛋白一般以活化的双链DNA蛋白激酶为靶点,且可抑制PKR表达,导致真核生物翻译起始因子2 $\alpha$ (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )下降。此外,HPV E6可使PKR定位于胞质P体中,进一步抑制PKR活性。

分化细胞中,HPV蛋白对STAT1表达的抑制对病毒游离基因的维持和扩增至关重要<sup>[16]</sup>。用表达STAT1的载体转染HPV感染细胞使其恢复蛋白表达水平时,可发现细胞中HPV基因组数量迅速下降,感染细胞的分化、扩增受到抑制,而整合HPV基因组的细胞成为主要类型。这种对HPV的抑制是通过STAT1本身还是下游分子发挥作用,还不清楚。此外,HPV与STAT1共同作用可激活核蛋白P300/CBP和MCM5。HPV E6结合P300/CBP能减少P53乙酰化,而P53可阻断IFN诱导的细胞生长停滞。在所有HPV阳性鳞状或腺状细胞发育不良等级中,MCM5水平升高,但其在HPV生命周期中的作用尚不清楚。以上结果表明,抑制STAT1在HPV感染中有重要作用。

### 4.2 HPV感染促进STAT3表达及激活

STAT家族的其他成员如STAT3和STAT5在HPV阳性细胞中的调节与STAT1不同,它们与细胞增殖、分化和天然免疫应答调节有关。在很多人类肿瘤细胞系中发现STAT3,如卵巢癌、前列腺癌、

乳腺癌等<sup>[17]</sup>。有报道称 STAT3 的表达随宫颈病变分级升高而增加,并表明 STAT3 的表达与 HPV 感染有关,HPV16/18 阳性组织中 STAT3 的表达比 HPV 阴性组织高<sup>[18]</sup>。另有研究表明,HPV 阳性细胞中 STAT3 表达增多,这是由于 E6 和 E7 降低 miRNA-125 水平,后者可调节 STAT3 合成<sup>[19]</sup>。用小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)或药理学抑制剂抑制 STAT3 活性,可导致 P53 和 pRb 积累,从而降低 HPV 基因表达<sup>[20]</sup>。用 HPV E6 特异 siRNA 沉默 E6,可导致 STAT3 信号转导消除;而高表达 HPV E7,则增加 STAT3 磷酸化。

#### 4.3 STAT5 与 HPV 感染

STAT5 由两个亚型组成,包括 STAT5a 和 STAT5b。有研究表明,敲除小鼠 STAT5a、STAT5b 基因可表现出围生期致死表型,且严重损伤淋巴细胞的发育及分化<sup>[21]</sup>。另有研究在 HPV31 阳性细胞中,利用匹莫齐特直接抑制 STAT5 表达,结果阻断了 HPV31 基因组的扩增及 HPV 晚期基

因的表达<sup>[1]</sup>。此外,高危型 HPV 蛋白表达可诱导 STAT5 激活,而 STAT5 的活化可诱导毛细血管扩张性共济失调突变基因 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) DNA 损伤修复途径。用短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)下调 STAT5 水平,则抑制 ATM DNA 损伤通路的激活<sup>[1]</sup>,激活的 ATM 通路对 HPV 基因组扩增是必需的<sup>[22]</sup>,但对游离基因的稳定维持作用甚微。HPV 蛋白通过糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)和 TiP60 来诱导 ATM 活化。此外,高危型 HPV 蛋白也会激活共济失调性毛细血管扩张和 Rad3 相关通路 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR), ATR 通路介导单链 DNA 的断裂修复,可进一步调节 HPV 复制。STAT5 调节 ATR 活性,部分是通过抑制 ATR 的结合物拓扑异构酶 II 结合蛋白 1 (topoisomerase II -binding protein 1, TopBP1)的转录来实现的<sup>[23]</sup>。

HPV 感染过程中,HPV 抑制 STAT1 表达,却

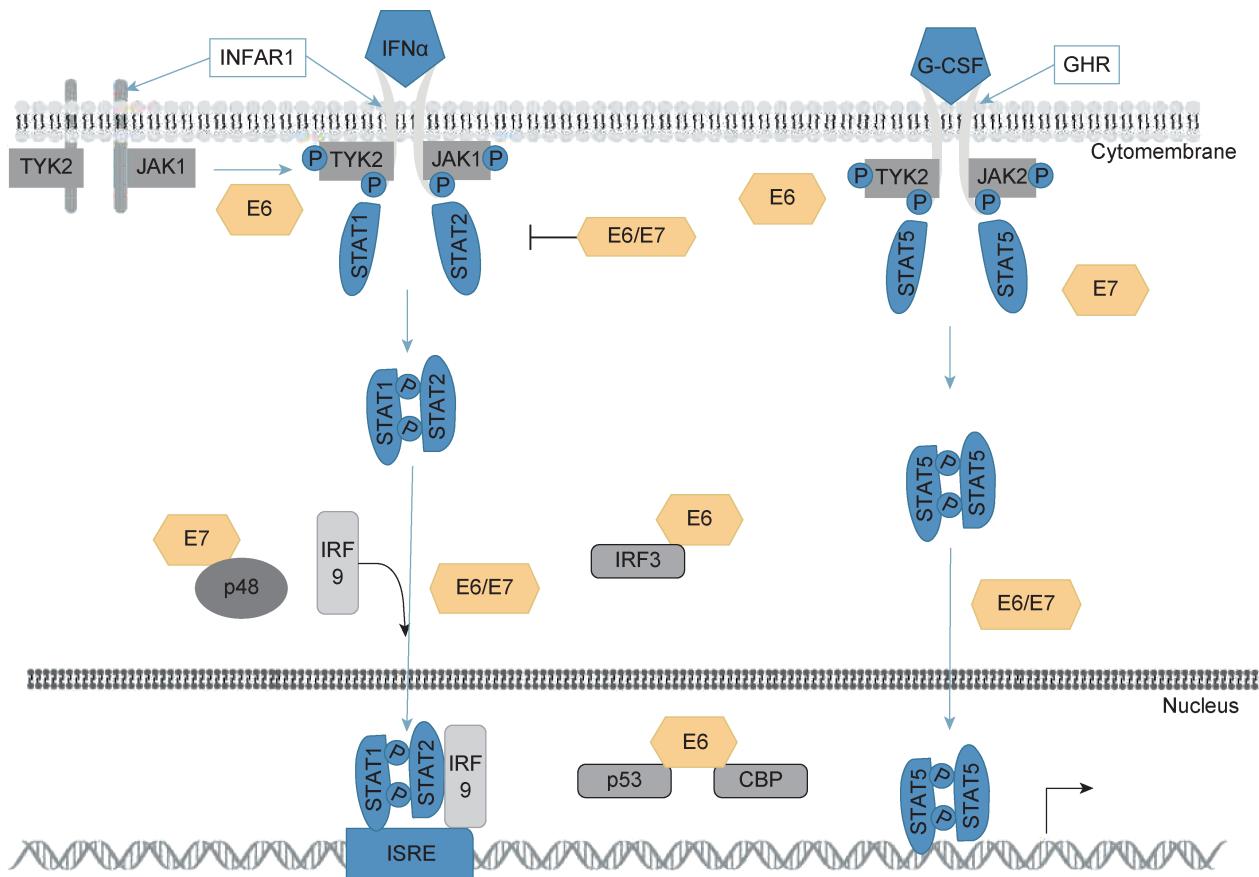


图 1 HPV 调控 STAT 信号通路

Fig. 1 Regulation of STAT pathway by HPV

激活 STAT5。I 或 II 型 IFN 与受体结合,激活相关激酶,诱导 STAT1 磷酸化。TYK2 激酶可被 HPV E6 调节。磷酸化的 STAT1 与 STAT2 形成同源二聚体或异源二聚体,迁至细胞核以激活超过百种基因的表达。HPV E6 或 E7 抑制 STAT1 转录。相比之下,HPV 能促进 STAT5 磷酸化,并入核发挥作用<sup>[24]</sup>。此外,HPV 蛋白可调节宿主免疫因子,HPV E6 与 P300/CBP 结合可抑制 P53 乙酰化。E6 也可调节 CBP 和 IFR3;而 E7 通过 P48 抑制 ISGF3 的核迁移,进而抑制 STAT1 依赖的下游基因的诱导及表达(图 1)。

## 5 结语

STAT 是天然免疫应答的重要调节因子,HPV 靶向该途径的成员建立持续感染。其中 STAT1 的表达在 HPV 感染细胞中被抑制,且胞外 IFN 与邻近细胞的受体结合激活 JAK/STAT 通路,磷酸化后 STAT1 和 STAT2 形成异源二聚体并与 IRF9 形成复合物,该复合物迁至细胞核,诱导抗病毒基因表达,从而抑制 HPV 基因的表达和扩增。STAT5 在 HPV 感染细胞中被激活,并通过抑制 STAT5 激活以阻断 HPV 基因组扩增。STAT5 通过激活 ATM DNA 损伤途径来调节基因组扩增。综上所述,HPV 感染与 STAT 信号转导通路之间的关系是复杂的,但有章可循,通过探究它们之间的关系,可为临床抗 HPV 感染的治疗提供新的思路和方向。

## 参考文献

- [1] Hong S, Laimins LA. The JAK-STAT transcriptional regulator, STAT-5, activates the ATM DNA damage pathway to induce HPV 31 genome amplification upon epithelial differentiation [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (4): e1003295.
- [2] Egawa N, Wang Q, Griffin HM, Murakami I, Jackson D, Mahmood R, Doorbar J. HPV16 and 18 genome amplification show different E4-dependence, with 16E4 enhancing E1 nuclear accumulation and replicative efficiency via its cell cycle arrest and kinase activation functions [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(3): e1006282.
- [3] Nakahara T, Peh WL, Doorbar J, Lee D, Lambert PF. Human papillomavirus type 16 E1-E4 contributes to multiple facets of the papillomavirus life cycle [J]. *J Virol*, 2005, 79 (20): 13150-13165.
- [4] Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity [J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16(2): 83-97.
- [5] Lo Cigno I, De Andrea M, Borgogna C, Albertini S, Landini MM, Peretti A, Johnson KE, Chandran B, Landolfo S, Gariglio M. The nuclear DNA sensor IFI16 acts as a restriction factor for human papillomavirus replication through epigenetic modifications of the viral promoters [J]. *J Virol*, 2015, 89(15): 7506-7520.
- [6] Rincon-Orozco B, Halec G, Rosenberger S, Muschik D, Nindl I, Bachmann A, Ritter TM, Dondog B, Ly R, Bosch FX, Zawatzky R, Rösl F. Epigenetic silencing of interferon-kappa in human papillomavirus type 16-positive cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(22): 8718-8725.
- [7] Reiser J, Hurst J, Voges M, Krauss P, Münch P, Iftner T, Stubenrauch F. High-risk human papillomaviruses repress constitutive kappa interferon transcription via E6 to prevent pathogen recognition receptor and antiviral-gene expression [J]. *J Virol*, 2011, 85(21): 11372-11380.
- [8] Lace MJ, Anson JR, Haugen TH, Turek LP. Interferon regulatory factor (IRF)-2 activates the HPV-16 E6-E7 promoter in keratinocytes [J]. *Virology*, 2010, 399(2): 270-279.
- [9] Oldak M, Tolzmann L, Wnorowski A, Podgórska MJ, Silling S, Lin R, Hiscott J, Müller CS, Vogt T, Smola H, Smola S. Differential regulation of human papillomavirus type 8 by interferon regulatory factors 3 and 7 [J]. *J Virol*, 2011, 85(1): 178-188.
- [10] Horvath CM. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25 (10): 496-502.
- [11] Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis [J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2474-2488.
- [12] Heltemes-Harris LM, Farrar MA. The role of STAT5 in lymphocyte development and transformation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 146-152.
- [13] Loo YM, Gale M Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-692.
- [14] Terenzi F, Saikia P, Sen GC. Interferon-inducible protein, P56, inhibits HPV DNA replication by binding to the viral protein E1 [J]. *EMBO J*, 2008, 27(24): 3311-3321.
- [15] Warren CJ, Griffin LM, Little AS, Huang JC, Farzan M, Pyeon D. The antiviral restriction factors IFITM1, 2 and 3 do not inhibit infection of human papillomavirus, cytomegalovirus and adenovirus [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96579.
- [16] Hong S, Mehta KP, Laimins LA. Suppression of STAT-1 expression by human papillomaviruses is necessary for differentiation-dependent genome amplification and plasmid maintenance [J]. *J Virol*, 2011, 85(18): 9486-9494.
- [17] Berclaz G, Altermatt HJ, Rohrbach V, Siragusa A, Dreher E, Smith PD. EGFR dependent expression of STAT3 (but

- not STAT1) in breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(6): 1155-1160.
- [18] Sobti RC, Singh N, Hussain S, Suri V, Bharti AC, Das BC. Overexpression of STAT3 in HPV-mediated cervical cancer in a North Indian population [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 330(1/2): 193-199.
- [19] Fan Z, Cui H, Xu X, Lin Z, Zhang X, Kang L, Han B, Meng J, Yan Z, Jiao S. MiR-125a suppresses tumor growth, invasion and metastasis in cervical cancer by targeting STAT3 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 ( 28 ): 25266-25280.
- [20] Shukla S, Mahata S, Shishodia G, Pandey A, Tyagi A, Vishnoi K, Basir SF, Das BC, Bharti AC. Functional regulatory role of STAT3 in HPV16-mediated cervical carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67849.
- [21] Cui Y, Riedlinger G, Miyoshi K, Tang W, Li C, Deng CX, Robinson GW, Hennighausen L. Inactivation of Stat5 in mouse mammary epithelium during pregnancy reveals distinct functions in cell proliferation, survival, and differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 ( 18 ): 8037-8047.
- [22] Moody CA, Laimins LA. Human papillomaviruses activate the ATM DNA damage pathway for viral genome amplification upon differentiation [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(10): e1000605.
- [23] Hong S, Dutta A, Laimins LA. The acetyltransferase Tip60 is a critical regulator of the differentiation-dependent amplification of human papillomaviruses [J]. *J Virol*, 2015, 89(8): 4668-4675.
- [24] Hong S, Laimins LA. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses [J]. *Virus Res*, 2017, 231: 34-40.

(收稿日期:2017-06-06)