

李丹,王卫. 乳头瘤病毒感染小鼠模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 120-126.
Li D, Wang W. Advances in research on mouse models of papillomavirus infection [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(9): 120-126.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.09.019

乳头瘤病毒感染小鼠模型的研究进展

李 丹,王 卫*

(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,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021)

【摘要】 现有疫苗可有效预防病毒感染,但对于 HPV 已感染或已致病的个体却无有效治疗方法。HPV 感染机制探索及防治策略研究仍需要合适的动物模型,由于病毒的宿主特异性,尚未建立理想的 HPV 感染动物模型,特别是 HPV 感染小鼠模型。2011 年分离的小鼠乳头瘤病毒(MmuPV1),可自然感染实验室小鼠品系,并引发小鼠恶性肿瘤,是现有唯一可用于乳头瘤小鼠模型建立的病毒。MmuPV1 感染小鼠模型具有动物体积小,易于操作,试剂盒丰富等诸多优点。因此,该小鼠模型为乳头瘤病毒感染研究的进一步深入提供了关键平台。本文通过综述 MmuPV1 感染小鼠模型创制及应用相关研究,更好地助力 HPV 的致病机制、防治策略等方面的研究。

【关键词】 人乳头瘤病毒小鼠;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 09-0120-07

Advances in research on mouse models of papillomavirus infection

LI Dan, WANG Wei*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases; NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Although available human papillomavirus (HPV) vaccines can effectively prevent HPV infection, there is still no effective treatment for individuals who are already infected. HPV exhibits species-specific tropism, thereby limiting understanding and research on HPV infection and carcinogenesis, and there are not ideal animal models, in particular mouse models, for HPV infection. In 2011, mouse papillomavirus type 1 (MmuPV1) was isolated, which can naturally infect mouse strains, and induce different kinds of tumors like HPV, and it is also the only model available for studying HPV-related diseases. This optimal model is widely used, for the reason that the MmuPV1-infection mouse model is a key tool for research because of its small size, easy modification, and the availability of abundant commercial reagents, and so on. Therefore, this mouse infection model provides us with a critical platform for extended HPV studies. In the current review, we summarized related studies about MmuPV1, in order to better facilitate new research on the pathogenesis, prevention and treatment of HPV infection.

【Keywords】 human papillomavirus (HPV); mouse; animal model

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染可导致宫颈癌等多种疾病。截至 2018 年 5 月,乳头瘤病毒基因组数据库(PaVE)已收录乳头瘤病毒(papillomavirus, PV)基因型 400 种,其中 193

【基金项目】 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-B&R-11);国家传染病防治重大专项(2017ZX10304402-001-022);中央级公益性科研院所基本科研业务费(2018JT35001)。

【作者简介】 李丹(1988—),女,博士,助理研究员,专业:预防兽医学。E-mail: lidan@cnilas.org

【通信作者】 王卫(1981—),副研究员,硕士生导师,研究方向:病原生物学。E-mail: wangw@cnilas.org

种为人乳头瘤病毒^[1]。针对 HPV 感染的预防,目前已有三种批准上市的疫苗,分别为二价、四价和九价 HPV 疫苗。虽然现有 HPV 疫苗可有效预防大多数引起宫颈癌病变的 HPV 感染^[2-3],但目前尚无针对 HPV 感染后病变或引起恶性肿瘤的有效治疗方法。

1 乳头瘤病毒及感染模型

乳头瘤病毒为无包膜双链 DNA 病毒,可感染哺乳类、鸟类及爬行类动物的粘膜和/或皮肤上皮细胞,并引起良性或恶性肿瘤^[4-5]。1983 年首次发现人乳头瘤病毒^[6]。大部分 HPV 感染皮肤主要引起良性病变或疣,例如 HPV 1 型和 HPV 2 型感染导致足底病变,而 HPV 2 型和 HPV 4 型可引起手上常见的疣^[7]。约 40 种 HPV 可通过性传播感染肛门或/和生殖器区粘膜,如 HPV 6 型及 HPV 11 型感染可引起生殖器疣或其它病变^[8-9]。根据引起的临床表现不同,HPV 又分为高危型 HPV (high risk human papillomavirus, HR-HPV) 和低危型 HPV (low risk human papillomavirus, LR-HPV)。持续感染的 HR-HPV 可使宿主细胞发生变化,导致肛门或/和生殖器或其它部位癌症。研究证明 HR-HPV 感染可引起约 5% 的人类癌症,包括宫颈癌、皮肤癌、口腔癌、肛门癌等^[10-14]。

由于宿主特异性,HPV 只能感染人,不能感染其它动物,这就限制了 HPV 感染动物模型的研发。1933 年,Shope 等^[15]在棉尾兔中发现了一种乳头瘤病毒,称之为 Shope 乳头瘤病毒或棉尾兔乳头瘤病毒 (cottontail rabbit papillomavirus, CRPV)。然而,家兔不是 CRPV 感染的天然宿主,在感染部位只能检测到极低表达水平的病毒感染。随后,陆续发现了犬口腔乳头瘤病毒 (canine oral papillomavirus, COPV)、牛乳头瘤病毒 (bovine papillomavirus, BPV) 等,这些病毒感染动物模型的建立为 HPV 的感染过程、生命周期和发病机制以及在疫苗评价方面做出了重要贡献^[16]。但由于这些动物体积较大,且其生物学、遗传学、免疫学与人类差别过大,以及实验试剂局限等原因,限制了这些感染模型的应用。因此,迫切需要建立小动物模型,从而有效支撑 HPV 相关疾病的研究。

2 MmuPV1 病毒及基因组结构

1989 年, Tillbrook 等人^[17]从经紫外线照射的无

毛小鼠的肿瘤组织中鉴定出小鼠乳头瘤病毒 DNA,但并未对此病毒进行分离或基因测序。2011 年印度科学家从感染的 NMRI-Foxn1^{nu/nu} 裸鼠上分离得到小鼠乳头状病毒 (mouse papillomavirus type 1, MmuPV1), 该病毒可感染实验小鼠,首次提供可用于乳头瘤病毒小鼠模型制备的病毒^[18]。

与 HPV 一样, MmuPV1 也是环状双链 DNA,其基因组长度为 7510 bp,至少编码 7 个开放阅读框 (ORFs),基于其在病毒基因组内的保守序列,以及与其它乳头瘤病毒长度相当的 ORF, MmuPV1 基因分别命名为 E1、E2、E4、E6、E7、L1 及 L2,分为早期编码区 (包含 E1、E2、E4、E6 与 E7 基因) 和晚期编码区 (包含 L1 与 L2 基因) 两种。早期编码区分子负责病毒复制、转录及翻译,与多个宿主基因相互作用,并导致细胞恶性转化,促进肿瘤的发生。其中, MmuPV1 E1 和 E2 分子与其它乳头瘤病毒一样,是病毒 DNA 复制和转录关键因子^[19-20]。HPV 研究表明, E5、E6 和 E7 分子可刺激感染的细胞增殖,并调节角质形成细胞分化,是主要的致癌基因。 β -HPV 可能因缺乏 E5 ORF 而使其无法引起严重的恶性肿瘤。与 β -HPV 类似, MmuPV1 也无 E5 ORF。与皮肤型 HPV 和某些粘膜低危型 HPV 类似^[21-22], MmuPV1 利用两个独立的早期启动子表达病毒 E6 (P7503) 基因和 E7 (P360) 基因,其中 P7503 是强启动子。而高危型 HPV E6 和 E7 基因的表达是由 E6 ORF 上游的单个早期启动子表达,而 E7 基因的表达需要在早期转录物中剪接掉 E6 基因的内含子。MmuPV1 的第三个早期启动子 P859,其可能是表达 E2 和 (或) E8^E2 基因的弱启动子。Dreer 等人^[23]研究证明 E8^E2 作为负调控基因,通过细胞 NCoR/SMRT 复合物抑制 HPV16 基因组扩增。同时, MmuPV1 有两个晚期启动子, P7107 (在 L1 ORF 下游的 LCR 区域内) 和 P533 (在 E7 ORF 内)^[24]。确定 MmuPV1 基因组结构及病毒基因表达图谱,有助于了解导致乳头瘤病毒感染机制和相应病毒基因的致病机制。

3 MmuPV1 感染及其机制

多家实验室报道, MmuPV1 感染免疫健全的小鼠品系不会引起相应的乳头状瘤病,如 BALB/c、FVB/NJ 和 C57/BL6 等^[18, 25-27]。但 MmuPV1 感染免疫缺陷小鼠却可导致乳头状瘤病,免疫健全小鼠品系在免疫抑制后,如注射免疫抑制药物环孢菌

素、照射 UVB (ultraviolet B) 和注射抗 CD3 抗体,感染 MmuPV1 也可出现乳头状瘤症状^[25-26, 28]。基因编辑动物的实验结果也支持该结论, MmuPV1 感染携带 FoxN1^{mu/mu} 突变基因的小鼠, 其病变区组织病理学分析显示, 与 PV 相关疾病特征一致, 即具有 PV 特异性抗原阳性的空泡细胞乳头状突起^[18]。不同转基因或基因敲除而导致免疫缺陷的小鼠品系研究中发现, T 细胞缺失对于 MmuPV1 的自然感染至关重要, 而 MmuPV1 不能感染仅缺失 B 细胞的小鼠品系^[29]。但尚不明确何种 T 细胞亚群在其中发挥主要作用。Handisurya 等人^[26] 利用抗体耗竭 C57BL/6 小鼠与 SENCAR 小鼠 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞后感染 MmuPV1, 发现缺失 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞的 SENCAR 小鼠均可产生乳头瘤病变, 但缺失 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞的 C57BL/6 小鼠未发现病变。其他研究人员也得到类似结论^[29-30]。

此外, 小鼠品系也对 MmuPV1 的致癌具有影响, 见表 1。SHO-PrkdcscidHrhr 小鼠可感染 MmuPV1, 并在多处组织器官出现继发感染^[30]。然而, NOD (non-obese diabetic) 遗传背景的 SCID 小鼠感染 MmuPV1 后并未出现相关的皮肤乳头状瘤^[29]。Handisurya 等人^[26] 研究发现, H2 单倍型背景对于 MmuPV1 的易感性并无相关性, 如同是 H2^b 单倍型的 C57BL/6 小鼠和 129S6/SvEv 小鼠, 前者对病毒不易感, 而后者易感; 同为 H2^d 单倍型的 DBA/2Ncr 小鼠和 BALB/cAnNCr 小鼠, 前者不易感, 后者易感。

4 MmuPV1 的致病及其机制

参与 PV 致癌作用最重要的两个基因分别是 E6 和 E7 早期基因, 目前已发现多个 E6 和 E7 的靶基因, 其中一些在病毒感染机体后功能性失活, 从而导致组织器官病变甚至恶性肿瘤的发生。与其它 PV 一样, MmuPV1 也含有这两种推定的病毒致癌基因, E6 和 E7 基因, 两种基因产物在体外研究中表现出显著的增殖活性以及体内致瘤性^[34]。系统发育学研究表明, MmuPV1 是 π 属成员, 与 γ -和 β -HPV 关系密切^[35]。

MmuPV1 E6 基因在病毒诱导的裸鼠乳头状瘤中起关键作用^[36], 其长度约 150 个氨基酸, 目前已经鉴定出 PV E6 可与多种细胞内基因结合而发挥功能, 如 paxillin 蛋白^[37]、细胞 E3 泛素连接酶 E6AP^[36]、核转录激活蛋白家族 mastermind-like 1

(MAML1)^[38-39] 及干扰素调节因子-3 (interferon regulatory factor-3, IRF3)^[40] 等。Meyers 等人^[36] 发现 MmuPV1 E6 基因与 HPV8 E6 基因作用于相似的靶基因, 通过与 TGF- β 信号传导通路中 SMADs (R-SMADs) 2 和 3 调节的受体作用, 以及与 NOTCH 信号传导通路的重要共激活因子 MAML1 基因结合, 抑制这两条重要的肿瘤抑制通路。NOTCH 和 TGF- β 肿瘤抑制因子是角质形成细胞分化和空泡细胞形成的关键因素, 通过改变细胞周期和驱动角质形成细胞向终末分化, 并最终导致细胞死亡。

PV 研究中另一个重要的致癌基因是 E7 基因。通常情况下, 细胞发生非程序性增殖时, 可通过诱导细胞凋亡来清除增殖的细胞。所以, PV E7 就可能诱导细胞的凋亡。同其它致癌型 PV E7 一样, MmuPV1 E7 可结合 PTPN14 使其降解, PTPN14 基因是经典的非跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶^[41]。MmuPV1 E7 基因与 γ -HPV197 E7 基因相似, 均缺少视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 基因结合位点, 多种 PV E7 基因可通过与肿瘤抑制蛋白 RB 蛋白家族结合进而导致恶性病变^[42]。E6 和 E7 基因通常是共同发挥作用, 例如逃避免疫系统, 这样其中一个基因的变化都会引起另一种基因的改变^[43]。这些研究结果推测, MmuPV1 E6 和 E7 基因可能与高危型人乳头瘤病毒 E6 和 E7 基因共享致癌特性。

5 MmuPV1 小鼠模型的特点及其应用

MmuPV1 感染小鼠模型, 自首次报道以来, 多个科研团队在病毒免疫学、分子生物学等方面取得可观的进展^[18, 25-26, 28-33, 36, 44]。其中重要的发现及含义如下。

5.1 首个用于乳头瘤病毒感染口腔、肛门生殖器等粘膜及相关疾病的小动物模型

超过 66% 的宫颈癌都与 HPV 的感染有关。现有的 HPV 预防性疫苗对已致病个体治疗效果不明显, 因此, 治疗性疫苗的研究至关重要。已有的研究表明, 某些免疫健全的小鼠品系可持续性阴道感染 MmuPV1, 用于治疗性疫苗的测试^[45-46]。

HPV 有关的口腔癌在年轻男性中呈现上升趋势^[47]。因此, 迫切需要一种适合研究口腔 HPV 相关疾病的临床前模型。小鼠舌头、舌根和口咽部都是 MmuPV1 的感染部位, 这表明, MmuPV1 感染小鼠模型可作为研究 HPV 相关口腔癌的理想模型^[33, 48]。

表 1 MmuPV1 感染小鼠品系及解剖部位诱导肿瘤情况的总结
Table 1 Summary of MmuPV1-infected mouse strains and tumor induction at different anatomical sites

缺陷 Deficiency	品系 Strains	口鼻部位 Muzzle	背部 Back	尾部 Tail	参考文献 References
正常 Normal	BALB/c	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[29]
正常 Normal	C57BL/6J ^{+/+}	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[28]
正常 Normal	S/RV/Cri-ba/ <i>ba</i>	未检测 Not test	乳头状瘤 Papilloma	未检测 Not test	[18]
正常 Normal	FVB/NJ	未检测 Not test	未检测 Not test	乳头状瘤 Papilloma	[25]
正常 Normal	SKH1-Hr ^{hr}	乳头状瘤 Papilloma	未检测 Not test	乳头状瘤 Papilloma	[28]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	NU/J-FoxN1 ^{nu} /J	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	未检测 Not test	[31]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	B6.Cg-FoxN1 ^{nu} /J	乳头状瘤 Papilloma	毛母细胞瘤 Trichoblastoma	乳头状瘤 Papilloma	[29]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	BALB/c-FoxN1 ^{nu}	未检测 Not test	未检测 Not test	乳头状瘤 Papilloma	[25]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	NMRI-FoxN1 ^{nu} / <i>FoxN1</i> ^{nu}	乳头状瘤 Papilloma	毛母细胞瘤 Trichoblastoma	乳头状瘤 Papilloma	[29]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	NCr ^{nu/nu}	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	[32]
T 细胞缺陷 T cell deficiency	Hsd;NU-FoxN1 ^{nu}	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	[33]
B 细胞缺陷 B cell deficiency	B6. 129S2- <i>Ighm</i> ^{tm1Cgn} /J	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[29]
T&B 细胞缺陷 T&B cell deficiency	B6. 129S7- <i>Rag1</i> ^{tm1Mom} /J	乳头状瘤 Papilloma	毛母细胞瘤 Trichoblastoma	乳头状瘤 Papilloma	[29]
T&B 细胞缺陷 T&B cell deficiency	SHO-PrkdescidHrHr	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	乳头状瘤 Papilloma	[30]
T&B 细胞缺陷 T&B cell deficiency	NCI SCID/Ncr (BALB/c 背景) NCI SCID/Ncr (BALB/c background)	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[28]
T&B 细胞缺陷 T&B cell deficiency	B6.CB17- <i>Prkdc</i> ^{scid} /SzJ	乳头状瘤 Papilloma	毛母细胞瘤 Trichoblastoma	未检测 Not test	[29]
T&B 细胞缺陷 T&B cell deficiency	NOD.CB17- <i>Prkdc</i> ^{scid} /SzJ	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[29]
CD4 ⁺ T 细胞缺陷 CD4 ⁺ T cell deficiency	B6. 129S2- <i>Cd4</i> ^{tm1Mak} /J	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[29]
CD8 ⁺ T 细胞缺陷 CD8 ⁺ T cell deficiency	B6. 129S2- <i>Cd8</i> ^{tm1Mak} /J	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[29]
CD40 配体缺陷 CD40 ligand deficiency	B6. 129S2-Cd40tm1Imx/J	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[28]
NK 细胞缺陷 NK cell deficiency	B6. 129S2-Del(3Cd1d2-Cd1d1)1Sbp/J	未检测 Not test	未检测 Not test	无肿瘤 No tumor	[26]
I 型干扰素受体缺陷 Type I IFN receptor deficiency	IFNAR KO	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	无肿瘤 No tumor	[28]

HPV 感染的肛门病变病例逐年升高,原因尚不清楚,也无有效的干预措施^[49]。MmuPV1 可感染肛管,尤其是肛门生殖器的过渡区^[50]。因此,MmuPV1 感染小鼠模型也是在肛门癌研究中的亟需模型^[51]。

5.2 乳头瘤病毒感染引起皮肤相关疾病的小动物模型

某些皮肤癌与 HPV 的感染有关。并且,经紫外线照射的免疫缺陷和免疫健全小鼠品系,MmuPV1 感染皮肤上皮组织后,可产生皮肤疣,甚至癌

变^[25, 52]。因此, MmuPV1 感染小鼠模型可作为 PV 相关皮肤疾病和癌症进程的一个首选模型。

5.3 乳头瘤病毒相关组织嗜性及继发感染相关疾病的小动物模型

大多数 PV 具有组织特异性, 表现为皮肤或粘膜嗜性。而 MmuPV1 不但可感染皮肤, 也表现出粘膜趋向性^[27]。皮肤感染 MmuPV1 的小鼠不但可以继发感染皮肤, 还可继发感染粘膜^[30], 而粘膜感染 MmuPV1 后, 也可扩散到各种皮肤部位^[31]。HPV 可感染男性和女性生殖器, 并且, 新生儿的复发性呼吸道乳头瘤病就是由于 HPV 感染而导致^[53], 这些继发性病变均是由于原发性病毒脱落引起。上述结果表明, MmuPV1 感染小鼠模型不但是皮肤、口腔、肛门生殖器病变、继发感染甚至癌变的理想模型, 也有助于伴侣之间病毒的横向传播和母婴的垂直传播^[50, 54]研究。

5.4 乳头瘤病毒感染过程中宿主防御机制研究的小动物模型

免疫健全的小鼠品系可在感染 MmuPV1 后, 感染部位可检测到病毒载量, 但无可见乳头瘤样病变。而 T 细胞缺陷小鼠感染 MmuPV1 后, 可产生乳头瘤样病变, 甚至演变成肿瘤^[29]。而病毒感染清除过程, B 细胞虽不直接清除病毒, 但产生的体液效应因子帮助 T 细胞清除病毒及因 PV 产生的肿瘤^[44]。同时, MmuPV1 的感染与小鼠品系有关, 但相同 H2 单倍型小鼠品系对病毒的易感性不同。上述研究, 有助于我们在不同背景下进行小鼠基因改造, 为进一步研究病毒感染中的宿主因素提供帮助。

6 小结

流行病学数据表明, HPV 感染与人类某些恶性疾病有关。因此, 发展有效的抗 HPV 疗法是一个重要的医学挑战。现有 HPV 感染动物模型, 包括 HPV 转基因小鼠动物模型及其它 PV 病毒感染动物模型等, 帮助人们理解了 HPV 感染宿主后的复制过程, 以及病毒感染的疾病表型等。如科学家们利用动物模型确定了 HPV E6 和 E7 基因是主要致癌基因。但 HPV 感染诱发疾病, 同时需要其它诱导因素, 如遗传易感性、烟草、雌激素耗竭、辐射以及免疫抑制等, 有待进一步研究。因此, 还需要加强 HPV 感染动物模型的研究工作。

鉴于乳头瘤病毒嗜性和宿主免疫抑制, 理想的 HPV 感染动物模型研究存在诸多困难。在科学家

的努力下, 构建了数个 HPV 的参比动物模型, 如牛、狗、兔等 PV 感染模型, 但其成本较高和技术困难限制了模型的进一步应用。新分离得到的 MmuPV1 能感染小鼠, 是非常有价值的乳头瘤病毒, 可用于 PV 病毒感染及相关疾病机制研究, 为 HPV 的感染及致病机制研究提供了更多的机会。

参考文献:

- [1] The papillomavirus episteme (PaVE) [Z/OL]. <https://pave.niaid.nih.gov/>.
- [2] Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 196-204.
- [3] Liddon N, Hood J, Wynn BA, et al. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature [J]. *J Adolesc Health*, 2010, 46(2): 113-123.
- [4] Bogaards JA, Mooij SH, Xiridou M, et al. Potential effectiveness of prophylactic HPV immunization for men who have sex with men in the Netherlands: A multi-model approach [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(3): e1002756.
- [5] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments [J]. *Virology*, 2010, 401(1): 70-79.
- [6] Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80(12): 3812-3815.
- [7] Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D499-D506.
- [8] Kawase M, Egawa K, Ishiji T, et al. Human papillomavirus type 6/11 identified in an epidermoid cyst of the scrotum [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(2): 224-227.
- [9] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2 Suppl): S5-10.
- [10] Howley PM, Pfister HJ. Beta genus papillomaviruses and skin cancer [J]. *Virology*, 2015, 479-480: 290-296.
- [11] D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3065-3069.
- [12] Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, et al. Cancer of the anal region [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 135: 115-127.
- [13] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 24-35.
- [14] McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(4): 459-466.
- [15] Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology [J]. *J Exp Med*, 1933, 58(5): 607

- 624.
- [16] Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis [J]. Virus Res, 2002, 89(2): 249-261.
 - [17] Tilbrook PA, Greenoak GE, Reeve VE, et al. Identification of papillomaviral DNA sequences in hairless mouse tumours induced by ultraviolet irradiation [J]. J Gen Virol, 1989, 70(Pt 4): 1005-1009.
 - [18] Ingle A, Ghim S, Joh J, et al. Novel laboratory mouse papillomavirus (MusPV) infection [J]. Vet Pathol, 2011, 48(2): 500-505.
 - [19] Bergvall M, Melendy T, Archambault J. The E1 proteins [J]. Virology, 2013, 445(1-2): 35-56.
 - [20] McBride AA. The papillomavirus E2 proteins [J]. Virology, 2013, 445(1-2): 57-79.
 - [21] Sankovski E, Mannik A, Geimanen J, et al. Mapping of betapapillomavirus human papillomavirus 5 transcription and characterization of viral-genome replication function [J]. J Virol, 2014, 88(2): 961-973.
 - [22] Isok-Paas H, Mannik A, Ustav E, et al. The transcription map of HPV11 in U2OS cells adequately reflects the initial and stable replication phases of the viral genome [J]. Virol J, 2015, 12: 59.
 - [23] Dreer M, van de Poel S, Stubenrauch F. Control of viral replication and transcription by the papillomavirus E8/E2 protein [J]. Virus Res, 2017, 231: 96-102.
 - [24] Xue XY, Majerciak V, Ubroi A, et al. The full transcription map of mouse papillomavirus type 1 (MmuPV1) in mouse wart tissues [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(11): e1006715.
 - [25] Ubroi A, Yoshida S, Frazer IH, et al. Role of ultraviolet radiation in papillomavirus-induced disease [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(5): e1005664.
 - [26] Handisurya A, Day PM, Thompson CD, et al. Strain-specific properties and T cells regulate the susceptibility to papilloma induction by *Mus musculus* papillomavirus 1 [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(8): e1004314.
 - [27] Handisurya A, Day PM, Thompson CD, et al. Murine skin and vaginal mucosa are similarly susceptible to infection by pseudovirions of different papillomavirus classifications and species [J]. Virology, 2012, 433(2): 385-394.
 - [28] Wang JW, Jiang R, Peng S, et al. Immunologic control of *Mus musculus* papillomavirus type 1 [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(10): e1005243.
 - [29] Sundberg JP, Stearns TM, Joh J, et al. Immune status, strain background, and anatomic site of inoculation affect mouse papillomavirus (MmuPV1) induction of exophytic papillomas or endophytic trichoblastomas [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113582.
 - [30] Cladel NM, Budgeon LR, Cooper TK, et al. Secondary infections, expanded tissue tropism, and evidence for malignant potential in immunocompromised mice infected with *Mus musculus* papillomavirus 1 DNA and virus [J]. J Virol, 2013, 87(16): 9391-9395.
 - [31] Cladel NM, Budgeon LR, Cooper TK, et al. Mouse papillomavirus infections spread to cutaneous sites with progression to malignancy [J]. J Gen Virol, 2017, 98(10): 2520-2529.
 - [32] Handisurya A, Day PM, Thompson CD, et al. Characterization of *Mus musculus* papillomavirus 1 infection in situ reveals an unusual pattern of late gene expression and capsid protein localization [J]. J Virol, 2013, 87(24): 13214-13225.
 - [33] Cladel NM, Budgeon LR, Balogh KK, et al. Mouse papillomavirus MmuPV1 infects oral mucosa and preferentially targets the base of the tongue [J]. Virology, 2016, 488: 73-80.
 - [34] Hu J, Cladel NM, Budgeon LR, et al. The Mouse papillomavirus infection model [J]. Viruses, 2017, 9(9): E246.
 - [35] Joh J, Jenson AB, King W, et al. Genomic analysis of the first laboratory-mouse papillomavirus [J]. J Gen Virol, 2011, 92(Pt 3): 692-698.
 - [36] Meyers JM, Ubroi A, Grace M, et al. Cutaneous HPV8 and MmuPV1 E6 proteins target the NOTCH and TGF- β tumor suppressors to inhibit differentiation and sustain keratinocyte proliferation [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006171.
 - [37] Tong X, Howley PM. The bovine papillomavirus E6 oncoprotein interacts with paxillin and disrupts the actin cytoskeleton [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(9): 4412-4417.
 - [38] Tan MJ, White EA, Sowa ME, et al. Cutaneous beta-human papillomavirus E6 proteins bind Mastermind-like coactivators and repress Notch signaling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(23): E1473-E1480.
 - [39] Brimer N, Lyons C, Wallberg AE, et al. Cutaneous papillomavirus E6 oncoproteins associate with MAML1 to repress transactivation and NOTCH signaling [J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4639-4646.
 - [40] Ronco LV, Karpova AY, Vidal M, et al. Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity [J]. Genes Dev, 1998, 12(13): 2061-2072.
 - [41] White EA, Munger K, Howley PM. High-risk human papillomavirus E7 proteins target PTPN14 for degradation [J]. MBio, 2016, 7(5): e01530-16.
 - [42] Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses [J]. APMIS, 2010, 118(6-7): 471-493.
 - [43] Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus [J]. Virus Res, 2017, 231: 21-33.
 - [44] Joh J, Chilton PM, Wilcher SA, et al. T cell-mediated antitumor immune response eliminates skin tumors induced by mouse papillomavirus, MmuPV1 [J]. Exp Mol Pathol, 2017, 103(2): 181-190.
 - [45] Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts [J]. Dermatol Online J, 2013, 19(6): 18559.
 - [46] Spurgeon ME, Ubroi A, McGregor SM, et al. A novel *in vivo* infection model to study papillomavirus-mediated disease of the

- female reproductive tract [J]. MBio, 2019, 10(2): e00180-19.
- [47] Liu H, Li J, Zhou Y, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic factor in a subset of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis [J]. J Med Virol, 2017, 89(4): 710-725.
- [48] Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review) [J]. Int J Oncol, 2014, 44(6): 1799-1805.
- [49] Assi R, Reddy V, Einarsdottir H, et al. Anorectal human papillomavirus; current concepts [J]. Yale J Biol Med, 2014, 87(4): 537-547.
- [50] Hu J, Budgeon LR, Cladel NM, et al. Tracking vaginal, anal and oral infection in a mouse papillomavirus infection model [J]. J Gen Virol, 2015, 96(12): 3554-3565.
- [51] Cladel NM, Budgeon LR, Balogh KK, et al. Mouse papillomavirus infection persists in mucosal tissues of an immunocompetent mouse strain and progresses to cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16932.
- [52] Meyers JM, Grace M, Ueroi A, et al. Inhibition of TGF- β and NOTCH signaling by cutaneous papillomaviruses [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 389.
- [53] Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review) [J]. Oncol Lett, 2014, 8(2): 502-506.
- [54] Cladel NM, Budgeon LR, Balogh KK, et al. A novel pre-clinical murine model to study the life cycle and progression of cervical and anal papillomavirus infections [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120128.

[收稿日期]2018-12-11

(上接第 119 页)

- [30] 徐芳, 刘颖, 王蔚琛, 等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化早期血管外膜成纤维细胞表型转化为肌成纤维细胞 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1064-1068.
- [31] Xu F, Liu Y, Hu W. Adventitial fibroblasts from apoE^{-/-} mice exhibit the characteristics of transdifferentiation into myofibroblasts [J]. Cell Biol Int, 2013, 37(2): 160-166.
- [32] Baikoussis NG, Apostolakis EE, Papakonstantinou NA, et al. The implication of vasa vasorum in surgical diseases of the aorta [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(2): 412-417.
- [33] Xu J, Lu X, Shi GP. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 11574-11608.
- [34] Zheng L, Yang WJ, Niu CB, et al. Correlation of adventitial vasa vasorum with intracranial atherosclerosis: a postmortem study [J]. J Stroke, 2018; 20(3): 342-349.
- [35] Xu X, Mao W, Chai Y, et al. Angiogenesis inhibitor, Endostar, prevents vasa vasorum neovascularization in a swine atherosclerosis model [J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(10): 1100-1112.
- [36] 谢莲娜, 曾定尹, 张海山, 等. 硅胶管包裹大鼠颈动脉对血管收缩功能的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(9): 698-702.
- [37] 纪睿圳. 丹蔘片调节脂质代谢及其抗动脉粥样硬化作用的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [38] 关启刚, 曾定尹, 程颖, 等. 白介素-1 β 外膜介导小型猪冠状动脉粥样硬化病变的研究 [J]. 天津医药, 2009, 37(3): 199-202.
- [39] 刘平. Gax 基因抑制血管外膜成纤维细胞增生的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2006.
- [40] 徐芳, 刘颖, 齐洁, 等. 阿托伐他汀对 ApoE 基因敲除小鼠血管外膜成纤维细胞表型的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9): 1599-1607.
- [41] 鹿克风, 吕琳, 朱兴雷. 氟伐他汀对动脉粥样硬化血管外膜炎症的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 718-720.
- [42] Zhao Z, Shen W, Zhu H, et al. Zoledronate inhibits fibroblasts' proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3021-3031.
- [43] Ling L, Gu S, Cheng Y. Resveratrol inhibits adventitial fibroblast proliferation and induces cell apoptosis through the SIRT1 pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(2): 567-572.
- [44] 汤月霞, 梁春, 刘永, 等. 通心络在血管外膜损伤致内膜病变中的抗氧化作用: 络病学基础与临床研究(10) [C]. 2014: 312-315.
- [45] 漆仲文, 李萌, 朱科, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化小鼠动脉血管斑块外膜滋养血管通透性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 24-28.

[收稿日期]2019-04-29