

# Advances in the Relationship between Human Papillomavirus Infection and Lung Cancer

Xiaoyue Dai, Liang Wu\*

Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu  
Email: wl\_ujs@163.com

Received: Oct. 17<sup>th</sup>, 2018; accepted: Nov. 1<sup>st</sup>, 2018; published: Nov. 8<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Lung cancer is a malignant tumor that seriously endangers human healthy. In the past 30 years, the morbidity and mortality of it have been rising in a straight line. It was considered that smoking is the main cause of lung cancer before, but the above opinion cannot explain the reason of lung cancer in more than 15% of non-smoking female patients. At present, it is still unclear that the cause of about half of non-smoking female patients who have lung cancer. In recent years, with massive of studies on Asian women with lung cancer, the correlation between human papillomavirus infection and lung cancer has attracted more and more attention from researchers. This paper briefly reviews the research progress of the relationship between HPV and lung cancer in recent years.

## Keywords

Lung Cancer, HPV, Virulence Factors, Pathogenic Mechanism

---

# 人乳头瘤病毒感染与肺癌关系的研究进展

戴晓玥, 吴亮\*

江苏大学医学院, 江苏 镇江  
Email: wl\_ujs@163.com

收稿日期: 2018年10月17日; 录用日期: 2018年11月1日; 发布日期: 2018年11月8日

---

## 摘要

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 近30年来发病率和死亡率呈直线上升趋势, 现已居全球各类恶性

\*通讯作者。

肿瘤的首位。传统观念认为吸烟是导致肺癌的主要原因,但上述观点并不能解释15%以上终身不吸烟女性肺癌患者发病原因,并且目前认为至少有50%的非吸烟女性肺癌患者发病原因尚不明确。近年来,随着大量针对亚洲肺癌女性患者研究的开展,人乳头瘤病毒感染与肺癌的相关性逐渐引起研究者重视。本文对近年来HPV和肺癌关系的研究进展作简要综述。

## 关键词

肺癌, HPV, 毒力因子, 致病机制

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

我国是世界肺癌发病率第一的大国。通常认为肺癌的发生与吸烟、呼吸系统疾病、环境污染、职业致癌因素和室内氡污染等有关[1] [2] [3] [4],其中吸烟是公认为引起肺癌的最重要因素。但近年来的流行病学研究表明,非吸烟者尤其是女性肺癌患者的比例增高明显,全球至少有15%的肺癌患者为终身非吸烟者,而且这现象在东亚女性中的比例可能更高。通过PCR法检测此类患者血液中HPV-DNA发现,此类患者HPV感染率明显高于正常人,该结果提示HPV感染可能是肺癌发生一个重要因素[5]。HPV虽然已被明确在宫颈癌发生发展中的作用,但在肺癌中的作用仍有争议。本文将综述HPV分子致病机制的研究进展。

## 2. HPV感染与肺癌相关性研究

### 2.1. 流行病学现状

人乳头状瘤病毒(HPV)与宫颈癌和其他癌症如肛门-生殖器癌和口咽癌[6] [7]有着不可忽视的联系,同时,虽然吸烟是公认的诱导肺癌最密切的危险因素,但非吸烟者肺癌人群的病因引起了重视。自从Syrjanen在1979年[8]首次将HPV作为肺癌肿瘤发生的潜在危险因素,HPV感染与肺癌的发生发展的相关性引起了重视,但随后也有研究对这一结论提出争议[9]。HPV感染的分布模式似乎是存在地区差异,亚洲地区的研究结果显示HPV阳性率普遍较高,而在西欧和美国感染率较低[10]。这可能由于地区差异,存在不同的生活习惯以及其他潜在的文化差异,这些都可能会影响HPV流行病学结果。此外,研究人员在检测方法上缺乏一定的共识以及方法上可能存在缺陷,都会造成研究中的巨大差异,特别是在相同地域内也出现关于HPV流行病学结果的不同[9]。

肺癌可分为两大类,包括非小细胞肺癌(NSCLC),约占70%~80%;小细胞肺癌(SCLC),约占20%。非小细胞肺癌可分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌,其中鳞状细胞癌和小细胞癌与吸烟密切相关,而腺癌在非吸烟者中较为常见。大量实验研究[11]-[16]发现非吸烟肺癌患者与吸烟肺癌患者肿瘤发生的分子机制存在显著差异,某些感染性疾病(如HPV)可能非吸烟者肺癌发生的重要因素。

### 2.2. HPV分型

HPV属于乳多空病毒科,乳头瘤空泡病毒A属,能引起人体皮肤和粘膜鳞状上皮增殖。其基因组包括了6个早期基因(E1、E2、E4、E5、E6、E7)和2个晚期基因(L1、L2)及非编码区调控区[17]。早期基因参与病毒DNA的复制、转录、翻译和转化及其调控等功能,晚期基因分别编码主要外壳蛋白和次要外

壳蛋白, 非编码区包含复制起点和 HPV 表达所需的调控元件等。根据致病性可将 HPV 分为高危型、中危型和低危型[18]。高危型 HPV 的 E6 和 E7 可诱导细胞向肿瘤细胞转化, 被认为是主要的致癌蛋白, 前者使抑癌基因 p53 蛋白降解, 进而导致细胞周期失控, 后者调节 Rb 蛋白的活性使细胞永生代。

### 2.3. HPV 与肺癌相关性

1970 年, Syrjanen 等[8] [19]最早报道了肺鳞癌周围的支气管上皮内有与生殖道湿疣相似的病变, 并提出应重视肺部类似病变。通过其进一步研究发现 30%的支气管鳞状上皮组织活检结果提示有类似 HPV 感染的形态学改变, 进而提出 HPV 可引起肺鳞癌发生的假说。1987 年 Syrjanen 等[20]使用原位杂交法检测气管鳞癌患者组织中 HPV16、HPV11、HPV6、HPV18 和 HPV30 发现超过 5%的支气管鳞癌患者组织可检出 HPV-DNA, 首次证实支气管鳞癌细胞中存在 HPV 的感染。

后续研究发现亚洲支气管鳞癌患者组织中 HPV 感染率最高, 其次为欧洲和大洋洲, 不同地区肺癌患者组织中 HPV 类型并不相同。尽管人们已经意识到 HPV 感染可能与肺癌的发生密切相关, 但 HPV 与肺癌的关系仍未完全明晰。

### 2.4. HPV 感染肺部组织的潜在途径

呼吸道粘膜存在两种不同类型的上皮细胞, 其咽部由柱状上皮细胞构成, 喉和气管由鳞状上皮细胞构成。在某些外在因素的诱导下, 鳞状上皮细胞向鳞状化生细胞的组织学转变是 HPV 诱发肿瘤的理想切入点[10]。

肺组织中 HPV 感染途径有如下两种。第一种是 HPV 通过口腔扩散到肺中, 一些研究结果提示口咽癌患者中特殊性行为是 HPV 感染的重要因素, 所以口腔中的性行为可能是 HPV 进入肺组织的一种方式。另一种感染途径是血行, 血中 HPV 来源于宫颈组织[21] [22], HPV-DNA 易在非小细胞肺癌患者的血液中检出。此外研究表明白细胞细胞核具有转运 HPV-DNA 的能力。上述研究结果使我们相信血行通路可能是 HPV 在体内传播的主要原因之一, 而白细胞可能是 HPV 感染与传播的主要载体。此外 Carpagano 等[23]还发现部分肺癌患者的呼吸冷凝物中存在 HPV-DNA, 这现象提示气流也是一种 HPV 可能的传播途径。

## 3. HPV 诱导肺癌发生的分子机制

### 3.1. HPV-E6 与抑癌基因 p53 的作用机制

E6 癌蛋白的主要功能是使人的 p53 抑癌基因失活, 此过程多通过 E6AP 复合体形成后与 p53 蛋白特异结合, 致使 p53 降解和失活, 从而导致细胞周期失控[24]。在肺癌细胞中, 感染 HPV 的株系因 p53 与 E6 癌蛋白的相互作用, 使得 p53-DDX3 途径改变, p21 表达下降, 导致肿瘤的异常生长[25]。

### 3.2. E6 与 IL-10 的作用机制

IL-10 是巨噬细胞、T 淋巴细胞和 NK 细胞所分泌的细胞因子, 具有干扰免疫反应和建立潜在病毒感染的能力, 在肿瘤的发生发展中有着重要作用[26]。在 HPV 感染细胞系中, E6 通过 CREB 自身磷酸化和磷酸肌醇 3 激酶 C-EBP $\beta$ (p13k)-AKT 途径上调 IL-10 的表达, 同时 IL-10 还上调凋亡蛋白抑制剂 cIAP2 释放, 加速肿瘤的发生发展。

### 3.3. E6 与 Bcl-2 的作用机制

HPV16/18 型的感染可导致线粒体 Bcl-2 基因表达水平上调, 抑制细胞凋亡, 导致肿瘤细胞异常生长。E6 癌蛋白通过激活宿主细胞 p13k/AKT 途径, 从而刺激 Bcl-2 的表达。在 Bcl-2 基因的 3'UTR 区域中存

在对 p53 无反应的元件并同时抑制 Bcl-2 表达, 因此人们普遍认为当 E6 抑制 p53 活性时, Bcl-2 表达水平通常升高并导致细胞异常存活。

### 3.4. E6 与 cIAP2 的作用机制

cIAP2 是抑制凋亡蛋白家族 IAPs 家族的一员, cIAP2 的 C-端为环状结构, 具有泛素连接酶活性, N-端为 3 个 BIR 结构, 可以通过不同方式阻止多种内/外源信号诱导细胞凋亡。cIAP2 能抑制成熟细胞蛋白水解活性, 并因此通过协同作用来防止细胞凋亡, 确保细胞存活。研究表明 E6 癌蛋白通过 EGFR/P13K/AKT 途径和 NF- $\kappa$ B 的活化控制 cIAP2 表达, 使 HPV 感染的肺癌细胞异常增殖。

### 3.5. E6 与表皮生长因子受体(EGFR)突变的相关性

在非吸烟的 HPV 阳性患者中, EGFR 基因突变在肺癌中最常见[27]。E6 癌蛋白诱导细胞的氧化应激, 导致 DNA 损伤并引起 MMR 途径失活, 使细胞丧失通过清除错误碱基配对以控制遗传稳定性能力, 进而使 8-OH-dG 表达水平上调, 使细胞癌变概率大为增加。

### 3.6. E7 对 pRB 的作用机制

在 HPV 感染的肺癌细胞中, E7 癌蛋白与 pRB 结合导致 E2F-RB-HDAC 复合物的解离, 同时染色质重塑和启动子超甲基化作用的发生使得 HDAC 和 E2F 释放, 激活细胞增殖基因的转录以及灭活肿瘤抑制基因, 如 p16<sup>INK4</sup> [28]。通常 RB 蛋白与转录因子 E2F 有高亲和力, 两者结合后使组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活化, 进而抑制细胞增殖基因表达[29]。因此, 通过 CDKs 途径使 pRB 磷酸化抑制 HDAC 和 E2F 耦联, 使 E2F 相关基因得以表达, 该过程可被四种 INK 蛋白抑制。所以 INK4, pRB 和 CDK 相应蛋白的活化是细胞 G1 期得以调控的重要组成部分[30]。

### 3.7. E7 与芳香烃受体(AhR)的作用机制

芳香烃受体是配体激活的转录因子, 通过配体结合 2,3,7,8-四氯二苯并对二恶英(TCDD)调控基因表达[31], 从而通过 AhR 核转运蛋白使 AhR 进入核内进行异二聚化, 形成三元复合物 E2F-pRB-AhR 和激活基因表达[32], 从而影响细胞生长。其中, RB 蛋白充当 AhR 的转录共激活剂, pRB 与 AhR 的结合使 TCDD 活化调控 CYP1A1 表达, 使细胞周期停滞在 G1 阶段[33]。

### 3.8. E6、E7 在吸烟因素下诱导损伤机制

除了增强子和沉默子之外, HPV 基因组 LCR 区域还含有启动子区域 p97 序列[34], p97 序列活性受 HPV 和细胞小分子的调节, 这些小分子蛋白质与 LCR 区域中的特定位点相互作用, 实现转录调控[35]。Pena 等[36]发现在肺部上皮细胞中, 香烟烟雾冷凝物可激活 HPVp97 序列和 E6、E7 癌基因的表达, 从而使肺部细胞的相关氧化性 DNA 损伤。

## 4. E6、E7 基因突变位点

不同的 HPV 亚型感染的地域性和致病性有较大差异, 这也与宫颈病变程度相关。16 型 E6/E7 DNA 序列变异发生率较高, E6 基因突变以 T178G、T350G、T295G 为主, E7 基因突变以 A647G、T846C 为主。此外, 研究发现其氨基酸序列有 3 个常见共突变, 分别为 E6-D32E(T96G)和 E7-N29S(A86G)突变位点伴随存在、E6 基因 T295G-T350G 共突变和 T178G-A647G-T843C-T846C 共突变。

## 5. 结论

肺癌是一种多途径、多因素疾病, 多项研究表明非吸烟者肺癌组织中有 HPV-DNA 的存在, 但是这

否是肺癌重要致病因素尚未确定, 尚缺乏更大范围和更大标本量的流行病学调查研究结果。并且不同的国家或种族 HPV 感染率及类型存在显著差异, 完善不同国家或种族 HPV 感染类型别的分布以及国家或种族特异性类型 HPV 致癌能力对于肺癌的预防具有重要临床意义。目前 HPV 感染诱发肺癌机制仍缺乏较细致研究, 进一步开展 HPV 各种毒力蛋白, 包括 E6 和 E7 蛋白等对细胞生物学功能的调控, 加强临床肺癌病例中 HPV 病毒 E6 和 E7 等毒力蛋白基因突变情况与患者肺癌严重程度等数据收集与研究, 将有助于人们深入了解 HPV 致癌机制, 并可以为肺癌的预防和治疗提供更加有效的途径。

## 参考文献

- [1] Sapkota, A., Gajalakshmi, V., Jetly, D.H., *et al.* (2008) Indoor Air Pollution from Solid Fuels and Risk of Hypopharyngeal/Laryngeal and Lung Cancers: A Multicentric Case-Control Study from India. *International Journal of Epidemiology*, **37**, 321-328. <https://doi.org/10.1093/ije/dym261>
- [2] Henschke, C.I. and Miettinen, O.S. (2004) Women's Susceptibility to Tobacco Carcinogens. *Lung Cancer*, **43**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.08.024>
- [3] Boffetta, P., Tubiana, M., Hill, C., *et al.* (2009) The Causes of Cancer in France. *Annals of Oncology*, **20**, 550-555. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn597>
- [4] Samet, J.M., Avila-Tang, E., Boffetta, P., *et al.* (2009) Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clinical Cancer Research*, **15**, 5626-5645. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0376>
- [5] Lam, W.K. (2005) Lung Cancer in Asian Women: The Environment and Genes. *Respirology*, **10**, 408-417. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00723.x>
- [6] Zandberg, D.P., Bhargava, R., Badin, S., *et al.* (2013) The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**, 57-81. <https://doi.org/10.3322/caac.21167>
- [7] Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H., *et al.* (2010) HPV-Associated Head and Neck Cancer: A Virus-Related Cancer Epidemic. *Lancet Oncology*, **11**, 781-789. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6)
- [8] Syrjanen, K.J. (1979) Condylomatous Changes in Neoplastic Bronchial Epithelium. Report of a Case. *Respiration*, **38**, 299-304. <https://doi.org/10.1159/000194095>
- [9] Klein, F., Amin, K.W. and Petersen, I. (2009) Incidence of Human Papilloma Virus in Lung Cancer. *Lung Cancer*, **65**, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.10.003>
- [10] Syrjanen, K.J. (2002) HPV Infections and Lung Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **55**, 885-891. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.12.885>
- [11] Yano, T., Miura, N., Takenaka, T., *et al.* (2008) Never-Smoking Nonsmall Cell Lung Cancer as a Separate Entity: Clinicopathologic Features and Survival. *Cancer*, **113**, 1012-1018. <https://doi.org/10.1002/cncr.23679>
- [12] Cheng, Y.W., Chiou, H.L., Sheu, G.T., *et al.* (2001) The Association of Human Papillomavirus 16/18 Infection with Lung Cancer among Nonsmoking Taiwanese Women. *Cancer Research*, **61**, 2799-2803.
- [13] Matakidou, A., Eisen, T. and Houlston, R.S. (2005) Systematic Review of the Relationship between Family History and Lung Cancer Risk. *British Journal of Cancer*, **93**, 825-833. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602769>
- [14] Amabile, J.C., Leuraud, K., Vacquier, B., *et al.* (2009) Multifactorial Study of the Risk of Lung Cancer among French Uranium Miners: Radon, Smoking and Silicosis. *Health Physics*, **97**, 613-621. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000363842.62922.58>
- [15] Silverman, D.T., Lubin, J.H., Blair, A.E., *et al.* (2014) RE: The Diesel Exhaust in Miners Study (DEMS): A Nested Case-Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust. *Journal of the National Cancer Institute*, **106**. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju205>
- [16] Xue, X., Yin, Z., Lu, Y., *et al.* (2013) The Joint Effect of hOGG1, APE1, and ADPRT Polymorphisms and Cooking Oil Fumes on the Risk of Lung Adenocarcinoma in Chinese Non-Smoking Females. *PLoS ONE*, **8**, e71157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071157>
- [17] Narisawa-Saito, M. and Kiyono, T. (2007) Basic Mechanisms of High-Risk Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis: Roles of E6 and E7 Proteins. *Cancer Science*, **98**, 1505-1511. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00546.x>
- [18] Clavel, C.E., Nawrocki, B., Bosseaux, B., *et al.* (2000) Detection of Human Papillomavirus DNA in Bronchopulmonary Carcinomas by Hybrid Capture II: A Study of 185 Tumors. *Cancer*, **88**, 1347-1352. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000315\)88:6<1347::AID-CNCR10>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000315)88:6<1347::AID-CNCR10>3.0.CO;2-2)
- [19] Syrjanen, K.J. (1980) Epithelial Lesions Suggestive of a Condylomatous Origin Found Closely Associated with Inva-



- sive Bronchial Squamous Cell Carcinomas. *Respiration*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1159/000194265>
- [20] Syrjanen, K.J. and Syrjanen, S.M. (1987) Human Papillomavirus DNA in Bronchial Squamous Cell Carcinomas. *Lancet*, **1**, 168-169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92010-1)
- [21] Pao, C.C., Hor, J.J., Yang, F.P., *et al.* (1997) Detection of Human Papillomavirus mRNA and Cervical Cancer Cells in Peripheral Blood of Cervical Cancer Patients with Metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, **15**, 1008-1012. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1008>
- [22] Coissard, C.J., Besson, G., Polette, M.C., *et al.* (2005) Prevalence of Human Papillomaviruses in Lung Carcinomas: A Study of 218 Cases. *Modern Pathology*, **18**, 1606-1609. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800472>
- [23] Carpagnano, G.E., Koutelou, A., Natalicchio, M.I., *et al.* (2011) HPV in Exhaled Breath Condensate of Lung Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **105**, 1183-1190. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.354>
- [24] Cheng, Y.W., Wu, M.F., Wang, J., *et al.* (2007) Human Papillomavirus 16/18 E6 Oncoprotein Is Expressed in Lung Cancer and Related with p53 Inactivation. *Cancer Research*, **67**, 10686-10693. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1461>
- [25] Wu, D.W., Liu, W.S., Wang, J., *et al.* (2011) Reduced p21(WAF1/CIP1) via Alteration of p53-DDX3 Pathway Is Associated with Poor Relapse-Free Survival in Early-Stage Human Papillomavirus-Associated Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **17**, 1895-1905. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2316>
- [26] Shih, C.M., Lee, Y.L., Chiou, H.L., *et al.* (2005) The Involvement of Genetic Polymorphism of IL-10 Promoter in Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **50**, 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.07.007>
- [27] Kato, T., Koriyama, C., Khan, N., *et al.* (2012) EGFR Mutations and Human Papillomavirus in Lung Cancer. *Lung Cancer*, **78**, 144-147. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.08.011>
- [28] Wu, M.F., Cheng, Y.W., Lai, J.C., *et al.* (2005) Frequent p16INK4a Promoter Hypermethylation in Human Papillomavirus-Infected Female Lung Cancer in Taiwan. *International Journal of Cancer*, **113**, 440-445. <https://doi.org/10.1002/ijc.20597>
- [29] Sherr, C.J. and McCormick, F. (2002) The RB and p53 Pathways in Cancer. *Cancer Cell*, **2**, 103-112. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00102-2)
- [30] Finzer, P., Kuntzen, C., Soto, U., *et al.* (2001) Inhibitors of Histone Deacetylase Arrest Cell Cycle and Induce Apoptosis in Cervical Carcinoma Cells Circumventing Human Papillomavirus Oncogene Expression. *Oncogene*, **20**, 4768-4776. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204652>
- [31] Ge, N.L. and Elferink, C.J. (1998) A Direct Interaction between the Aryl Hydrocarbon Receptor and Retinoblastoma protein. Linking Dioxin Signaling to the Cell Cycle. *The Journal of Biological Chemistry*, **273**, 22708-22713. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.35.22708>
- [32] Whitlock, J.J. (1999) Induction of Cytochrome P4501A1. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **39**, 103-125. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.103>
- [33] Elferink, C.J., Ge, N.L. and Levine, A. (2001) Maximal Aryl Hydrocarbon Receptor Activity Depends on an Interaction with the Retinoblastoma Protein. *Molecular Pharmacology*, **59**, 664-673. <https://doi.org/10.1124/mol.59.4.664>
- [34] Burd, E.M. (2003) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 1-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
- [35] Turek, L.P. and Smith, E.M. (1996) The Genetic Program of Genital Human Papillomaviruses in Infection and Cancer. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **23**, 735-758. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70275-8)
- [36] Pena, N., Carrillo, D., Munoz, J.P., *et al.* (2015) Tobacco Smoke Activates Human Papillomavirus 16 p97 Promoter and Cooperates with High-Risk E6/E7 for Oxidative DNA Damage in Lung Cells. *PLoS ONE*, **10**, e123029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123029>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)