

DOI:10.13350/j.cjpb.220324

• 综述 •

支原体在肿瘤发生发展中的研究进展*

陈丽¹, 苏晓玲¹, 梁珂莹¹, 何军^{1,2**}

(1. 南华大学附属南华医院检验科, 湖南衡阳 421001; 2. 南华大学附属南华医院临床研究所)

【摘要】 支原体是一类遗传物质简单,且广泛分布自然界中的最小原核微生物,它可在哺乳动物体内持续感染,引起慢性炎症。这种由支原体引起的慢性持续感染被发现与肿瘤的发生发展有着密切的联系。研究表明,支原体可通过多种方式干扰宿主细胞的正常功能,促进肿瘤基因的异常表达、诱导宿主细胞 DNA 损伤和修复抑制、参与宿主细胞异常甲基化,抑制 p53 的活性、激活 NF-κB 活性,促进肿瘤的侵袭和转移,甚至降低抗肿瘤药物疗效等途径参与肿瘤的发生发展。本文主要综述了支原体的感染在肿瘤的发生发展中的作用,为支原体的致瘤机制研究及肿瘤的防治提供新思路。

【关键词】 支原体; 肿瘤; 侵袭; 转移; 综述

【中图分类号】 R375

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0356-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Mar;17(3):356-360.]

Research progress of mycoplasma in tumor genesis and development

CHEN Li¹, SU Xiao-ling¹, LIANG Ke-ying¹, HE Jun^{1,2} (1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China ; 2. Clinical Research Institute, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China)

【Abstract】 Mycoplasma is the smallest prokaryotic microorganism with simple genetic material and widely distributed in nature. It can persistently infect mammals and cause chronic inflammation. This chronic infection caused by mycoplasma has been found to be closely related to the occurrence and development of tumors. Studies have shown that mycoplasma can interfere with the normal function of host cells in a variety of ways, induce the high expression of oncogenes, affect the DNA damage and repair of host cells, participate in the abnormal methylation pattern of host cells, inhibit the activity of p53, activate the activity of NF-κB, and promote the invasion and metastasis of tumors. Mycoplasma reduced the efficacy of anti-tumor drugs to participate in the development of tumors. In this paper, the role of mycoplasma infection in the occurrence and development of tumors was reviewed, providing new ideas for the study of mycoplasma tumorigenesis mechanism and tumor prevention and treatment.

【Key words】 mycoplasma; tumor; invasion; metastasis; review

***支原体(Mycoplasma)属于柔膜纲,是最小的能自我复制的原核微生物,因其缺乏细胞壁而区别于其他细菌^[1]。由于支原体基因组只有 0.58~2.20 Mb,导致其生物合成能力十分有限,从而表现出严格的宿主寄生和组织特异性。正是由于这种特性,支原体能策略性地逃避宿主的免疫监视,长期潜伏在宿主体内,从而导致机体慢性持续感染^[2]。最新的研究发现,支原体长期寄生在宿主细胞内,在与宿主细胞相互作用过程中引起细胞的恶性转化和致瘤,从而参与肿瘤的发生和发展^[3]。本文就支原体在诱导宿主细胞转化及致肿瘤机制作一综述。

1 支原体与多种肿瘤存在相关性

早在 1965 年,发酵支原体(Mycoplasma fermentans, Mfe)就从白血患者的骨髓中被分离出来。随后多项研究发现在人类多种实体肿瘤中都有支原体的存在。Yang 等^[4]采用 PCR 技术检测了 61 位胃癌患者的胃癌组织中支原体的感染情况,结果显示猪鼻支原体(Mycoplasma hyorhinis, Mhr)的阳性率为 63.9%,Mfe 的阳性率为 31.1%。在卵巢癌和宫颈尖锐湿疣合并上皮内病变组织中支原体的检出率分别为 59.0%^[5]和 33.3%^[6]。尽管这些研究证实不同的肿瘤组织中能检出支原体,但缺乏非肿瘤的对比分析,因此支原体与肿瘤之间的关

系不明确。

Pehlivan 等^[7]探讨支原体感染与常规肾细胞癌的关系,对 33 例肾细胞癌患者的正常肾、肾小管内肿瘤和肿瘤组织及 35 例健康对照者进行研究,发现肾癌组在 3 类组织标本中支原体的检出率高达 82.0%,健康组 35 例中支原体 DNA 检出率仅为 14.0%。Huang 等^[8]对不同的肿瘤组织进行支原体感染筛查,发现食管癌、肺癌、乳腺癌和神经胶质瘤组织样本中 Mhr 的感染率分别为 50.9%、52.6%、39.7%和 41.0%。更重要的是,在胃癌中 56.0%的感染率明显高于慢性浅表性胃炎 28.0%、胃溃疡 30.0%、肠上皮化生 37.0%等良性胃病。在结

* **【基金项目】** 湖南省自然科学基金资助项目(No. 2018JJ6072);湖南省卫生健康委科研重点课题(No. 20201915);湖南省临床医疗技术创新引导项目(No. 2018SK51708, 2020SK51901)。

** **【通讯作者】** 何军, E-mail: junhe2008@163.com

【作者简介】 陈丽(1990-),女,湖南省衡阳市人,在读硕士研究生,主要从事病原微生物的致病机制及诊断研究。E-mail: nhyy_chenli2019@163.com
陈丽和苏晓玲为共同第一作者。

肠癌中 55.0% 的感染率更显著高于良性疾病腺瘤性息肉的 20.4%。有研究发现 Mhr 在喉癌组织、喉癌前病变组织、声带息肉以及癌旁正常组织的感染率分别为 44.7%、16.6%、13.2%、5.0%，且中晚期喉癌（Ⅲ-Ⅳ期）组织中的感染率（58.20%）明显高于早期喉癌（Ⅰ-Ⅱ期）（21.05%）^[9]。Barykova 等^[10]研究人型支原体 (*Mycoplasma hominis*, Mh) 感染与前列腺疾病的相关性时发现，随着疾病的进展支原体的感染率逐渐增高，良性前列腺增生到高级别前列腺上皮内瘤变再到前列腺癌感染率分别为：6.8%、13.0% 和 22.4%。上述数据显示，支原体在多种肿瘤组织中都存在高检出率，并且感染率随着肿瘤的发展程度逐渐升高，表明支原体感染与肿瘤之间存在较强的相关性。

2 支原体诱导细胞恶性转化

1965 年支原体被报道可引起感染细胞染色体的异常，感染时间越长，变化就越明显。尽管当时并没有确定细胞是否转化，但提示支原体与细胞转化一定存在某种联系。Tsai 等^[11]用 Mfe 和穿透支原体 (*Mycoplasma fermentans*, Mpe) 感染小鼠胚胎成纤维细胞 C3H，C3H 出现了染色体丢失和易位，发生细胞的恶性转化。为验证细胞已发生转化，将这些细胞转入裸鼠体内可形成肿瘤。Mfe 持续感染 6 周，C3H 细胞表现出恶性表型变化；这种变化持续感染 11 周前，经抗生素杀灭支原体后可以逆转的；但持续感染至 18 周以后，即使抗生素杀灭支原体，细胞呈不可逆性转化。这表明支原体介导的细胞转化有很长的潜伏期（大于 6 周的支原体持续感染），并表现出明显的多阶段进展。Fend 等^[12]研究发现支原体感染可抑制小鼠骨髓细胞 32D 凋亡，导致细胞恶性转化。32D 细胞在体外培养过程中依赖白细胞介素-3 (IL-3)，当 IL-3 被停用，细胞迅速发生凋亡。32D 细胞被 Mfe 或 Mpe 感染后，可在无 IL-3 的条件下继续生长。感染 4~5 周后，32D 细胞发生恶性转化，转化后的 32D 细胞可以自主生长，核型分析发现 9 号染色体出现了三倍体。这些表明支原体的感染破坏了宿主细胞基因组的不稳定，抑制细胞凋亡，导致了细胞的恶性转化。体内实验得出了与体外实验一致的结论，Cao 等^[13]利用环磷酰胺建立小鼠免疫缺陷模型，Mpe 感染小鼠胃粘膜细胞。18 周后处死小鼠，在其血液中检测到 Mpe 感染，用荧光原位杂交检测证实 Mpe 在小鼠胃黏膜中持续感染，与对照组比较，感染小鼠胃黏膜发生了病理和超微结构的恶性转化。有趣的是，Zhang 等^[14]用 5 种支原体感染 32D 细胞，只有 Mfe 和 Mpe 在 IL-3 去除后能有效支持 32D 细胞的持续生长。Mpe 抑制 32D 凋亡的作用强于 Mfe，而 Mh、唾液支原体 (*Mycoplasma Salivarium*, Ms) 和生殖支原体 (*Mycoplasma genitalium*, Mg) 对 32D 细胞凋亡的抑制作用并无显著的影响。因此，不同种类的支原体其毒性不一样，可能对细胞的诱导程度不同或它们通过不同途径诱导细胞的转化和异常细胞的生长。

3 支原体影响宿主细胞基因异常

3.1 肿瘤基因的异常表达 Zhang 等^[15]用 Mfe 和 Mpe 诱导 C3H 细胞转化，并检测到细胞肿瘤基因的异常表达。Mfe 持续感染 7 周，细胞形态学发生了变化，N-myc、src、N-ras 的 mRNA 没有显著的变化，但 H-ras 和 C-myc mRNA 显著提高。若持续感染到 11 周，H-ras 和 C-myc mRNA 的显著表达依赖于支原体的持续存在。但进一步延长感染时间至 18 周后，无论

支原体是否去除，C3H 细胞出现明显的染色体改变，并且 H-ras 和 C-myc mRNA 高度表达。与 Mfe 不同的是，Mpe 在感染 11 周之前，只有 H-ras mRNA 显著表达，而 C-myc 的 mRNA 表达水平较低。18 周后才高表达 H-ras 和 C-myc mRNA，并可在动物体内形成肿瘤。在 Cao 等^[13]利用环磷酰胺建立小鼠免疫缺陷模型进行的体内实验中，这一结果得到了进一步的证实，感染 Mpe 18 周后的小鼠 H-ras 表达明显高于对照组。Zhang 等^[16]研究了感染支原体的 C3H 细胞转化后的基因组变化，发现在永久转化的 C3H 细胞中未扩增出支原体来源的基因片段，表明了支原体并没有通过将其基因整合到宿主细胞基因组中，而通过诱导肿瘤基因 H-ras 和/或 C-myc 的高度表达，从而诱导细胞的恶性转化。

3.2 调控转录因子的活性 p53 是一种重要的抑癌转录因子，能控制细胞的正常凋亡程序，它活性的降低与细胞中染色体的高频率不稳定性有关，这恰好能解释关于支原体感染细胞后染色体出现不稳定和细胞转化，以及支原体感染可抑制宿主细胞的凋亡等相关研究，表明支原体可能抑制 p53 的活性。Davide 等^[17]研究发现支原体 DnaK 蛋白，能结合泛素羧基末端水解酶蛋白-10 (USP10) 抑制其泛素化活性，从而降低 p53 的稳定性，诱发肿瘤的发生。Logunov 等^[18]用 4 种不同的支原体感染小鼠胚胎成纤维细胞 3T3 时发现，支原体能不同程度地抑制 p53 的活性，同时抑制了 p53 对细胞周期检查点的控制和细胞凋亡的调节功能，其中以精氨酸支原体的抑制效果最为明显，并且这种抑制使得细胞更容易受到原癌基因 Ras 诱导的转化。这充分表明支原体在细胞转化过程中具有致癌作用，即抑制 p53 并与 Ras 协同作用。CAO 等^[13]用 Mfe 感染小鼠时也证实，p53 在 Mpe 感染小鼠组中的活性明显低于未感染小鼠组。此外，支原体的致肿瘤和致突变作用不仅通过抑制 p53，还能活化 NF- κ B 进行^[13,18]。NF- κ B 通路是免疫的主要调节因子，负责对外界应激的反应^[18-19]。支原体可通过 TLR 受体或者 IL-1R 介导 NF- κ B 组成性激活^[20-21]。但多项研究表明，NF- κ B 在大多数肿瘤中长期激活，能够抑制 p53 的活性^[22]。此外，NF- κ B 通过持续微生物感染而激活，通常发挥致肿瘤基因的作用，具有很强的抗凋亡作用，已被证明对恶性细胞转化有重要作用^[23]。所以支原体感染不仅可以降低 p53 的活性，抑制细胞的凋亡；在持续感染过程中，通过激活 NF- κ B 引起慢性炎症，为支原体的致癌提供了一个重要的促进因素。

3.3 参与 DNA 甲基化 DNA 甲基化是表观遗传修饰的重要方式，可以在不改变 DNA 序列的情况下调控基因的表达，而异常的 DNA 甲基化与肿瘤的发生发展密切相关^[24]。研究表明支原体参与宿主细胞 DNA 异常甲基化模式，诱导细胞异常发育引发肿瘤^[25]。Mhr 编码的 CG-和 GATC-特异性 DNA 胞嘧啶甲基转移酶 (MTase)，以胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸为靶点，建立 Mhr 基因组甲基化模式^[26]。当 MTase 在人类细胞中表达时，它们能易位到细胞核中，并在宿主细胞中产生异常的 DNA 甲基化模式^[26-27]。Chernov 等^[27]在人体纤维肉瘤肿瘤细胞和滋养层细胞中转染 MTase 基因，MTase 的表达选择性地使宿主细胞的 DNA 产生异常的甲基化，最终造成癌前病变基因表达的上调，包括 ATF3, KLF6, DKK1, RCAN1, IGFBP5, RND3, DUSP1, JUN, 和 MYC 等基因。通常情况下 GATC 位点的甲基化不会发生在人类细胞中，也证明了支原体菌株能引

起人类细胞异常的 DNA 甲基化,改变表观遗传,进而促进肿瘤的发生发展。

3.4 诱导 DNA 损伤和修复抑制 支原体不仅可以损伤宿主细胞 DNA,还能抑制损伤 DNA 的修复。Sun 等^[28]发现肺炎支原体感染人肺癌细胞 A549 诱导产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS),并通过 ROS 直接引起 DNA 双链断裂,造成 DNA 损伤。Ji 等^[29]使用单细胞凝胶电泳实验研究支原体感染对多巴胺能神经元细胞系 BE-M17 的基因组修复的影响,发现与未感染细胞相比,支原体感染诱导 BE-M17 DNA 损伤水平显著增加,包括链断裂/碱性位点(SB/ALS)和氧化嘌呤。用 H₂O₂ 刺激受损的细胞,两组细胞均能完全修复 SB/ALS,但未感染组细胞修复 SB/ALS 的速度比感染组快。对于氧化嘌呤的修复,未感染的细胞在 24 小时内能完全修复,而感染的细胞,即使在 30 小时后也没能完全修复。修复结果的不同主要是由于支原体降低了负责修复氧化损伤 DNA 主要途径的效率,特别是氧化嘌呤的碱基切除修复。

随后研究发现支原体抑制宿主细胞 DNA 修复的相关蛋白得以进一步证实。Davide 等^[17]用 Mfe 感染重症免疫联合缺陷 SCID 小鼠,支原体感染小鼠组的细胞比未感染组转化速度更快,最终在体内发展成恶性肿瘤。首次发现和阐明了支原体分泌的热休克蛋白(DnaK)在参与细胞转化时发挥重要的作用。DnaK 蛋白能与腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)和 DNA-PKCS 相互作用,它们都是 DNA 修复的关键蛋白,一旦它们的活性降低就会增加 DNA 的不稳定和随之发生恶性转化的可能^[30-31]。研究表明支原体 DnaK 在与 PARP1 和 DNA-PKCS 相互作用时,能抑制它们的活性,阻碍它们介导的 DNA 修复,最终导致损伤 DNA 的积累,进而加速细胞的恶性转化。有趣的是,支原体感染细胞时分泌的 DnaK 蛋白主要分布在宿主细胞质内^[32],不仅可以干扰被感染细胞的正常功能,被分泌的 DnaK 蛋白还能被未感染支原体的细胞吸收到细胞质中,并影响未感染细胞的正常功能^[17]。正是基于 DnaK 蛋白的这种特性说明支原体可以在不持续感染细胞的情况下,通过分泌 DnaK 蛋白的吸收和积累持续干扰宿主 DNA 的修复,进而促进细胞恶性转化及肿瘤的发生发展。

4 支原体促进肿瘤的侵袭及转移

4.1 增强肿瘤的侵袭 马华崇等^[33]用 Mhr 感染人胃癌细胞 MGC-803 时发现,Mhr 可显著提高 MGC-803 在软琼脂上形成克隆集落的能力,提高其侵袭性。针对 Mhr P37 蛋白(一种与小鼠肉瘤细胞 FS9 表面相关的蛋白)的单克隆抗体 Fab 片段在体外被发现可以抑制 FS9 细胞的高度侵袭性^[34]。Schmid 等^[34]用 Mhr 分别感染小鼠成纤维细胞 L929、小鼠胚胎细胞 NIH/3T3 以及鼠结缔组织成纤维细胞 Rat-1,与未感染组相比较,感染组细胞的侵袭性明显提高。当加入单克隆抗体 Fab 片段阻断 P37 时,则可以抑制细胞的侵袭能力。这表明 Mhr 能影响肿瘤细胞的侵袭性,而这很大程度上与 P37 蛋白有关,并且在其它蛋白不参与的情况下,P37 直接与肿瘤细胞相互作用增强侵袭。Ketcham 等^[35]用纯化的重组 P37 蛋白进行体外实验,P37 能增强两种前列腺癌细胞系(PC-3 和 DU-145)和两种黑色素瘤细胞系(C8161 和 A375M)侵袭性且呈剂量依赖性。使用抗 P37 单克隆抗体对癌细胞进行预孵育,可以完全逆转 P37 与细胞表面的结合和癌细胞暴露于 P37 增强的侵袭力。

此外,还发现 P37 与前列腺癌细胞的结合依赖于唾液酸,用神经氨酸酶(唾液酸酯酶)处理细胞后可以减少癌细胞与 P37 的结合^[35]。综上所述,这些研究表明,虽然 Mhr 的传统自然宿主是猪,但它也可以感染人类,并可 P37 增强肿瘤侵袭。通过干扰或抑制 P37 及其与肿瘤细胞的相互作用,可降低 P37 的侵袭潜能,为肿瘤的防治提供新的思路。

4.2 促进肿瘤的转移 研究表明 P37 在 Mhr 诱发肿瘤进展中,不仅增强肿瘤细胞的侵袭性,还能促进肿瘤细胞的转移。Liu 等^[36]对 p37 基因的核苷酸序列进行修饰,在人胃癌细胞 AGS 中转染 p37 基因。P37 能在转染细胞中表达,分布在高尔基体,并可以分泌出胞外。无论细胞内还是分泌到胞外的 P37,都可导致 AGS 细胞变小变更圆,细胞间更易分离,与基质的黏附性也降低。进一步研究证实,P37 能与人类表皮生长因子 2(HER2)相互作用^[37],通过激活 HER2/ERK1/2 信号通路来促进乳腺癌的转移^[38]。Duan 等^[39]发现 Mhr 能诱导 MGC-803 发生上皮-间充质转化(EMT),而这主要是 Mhr 膜蛋白 P37 通过触发 MGC-803 TLR4 受体,激活 NF- κ B 信号通路诱导 EMT,促进胃癌细胞的迁移。不仅如此,P37 的表达可促进体内肿瘤细胞肺转移,这归因于 P37 诱导表皮生长因子受体(EGFR)的磷酸化和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的激活来增加 AGS 细胞的迁移,且呈剂量依赖性^[40]。P37 上调 MMP-2 的活性,导致 EGFR 磷酸化,激活 EGFR/MEK/ERK^[40] 和 EGFR/PI3K/AKT 信号通路^[41],增加了 Mhr 感染后肿瘤的转移。MMP-2 可降解细胞外基质(ECM)和基底膜,改变肿瘤的微环境,进而促进肿瘤的转移^[42]。此外,通过静脉注射 p37 腺病毒感染的小鼠黑色素瘤细胞 B16F10 建立了 C57BL/6 小鼠的实验转移模型,感染组肺转移灶明显多于未感染组^[40]。Mhr 可通过多种途径促进肿瘤细胞的转移,进而加速肿瘤的发展,影响肿瘤患者的预后。

5 支原体抵抗抗肿瘤药物

支原体不仅在肿瘤的发生发展过程发挥作用,而且对肿瘤的治疗有着负面的影响。Bronkaers 等^[43]用 Mhr 感染人乳腺癌细胞 MCF-7 发现,Mhr 能影响 5'-脱氧氟尿苷和 5-三氟胸腺嘧啶对细胞生长的抑制作用。这归因于支原体编码的胸腺嘧啶磷酸化酶(TP),它能催化胸苷和尿苷的磷酸化,降解核苷类药物为活性低的碱基,并减少核苷代谢产物在肿瘤细胞中的积累,从而显著降低了这些核苷类药物对细胞的抑制活性。在一种特定的 TP 抑制剂的存在下,核苷类药物对细胞抑制活性的降低可以完全恢复。Jette 等^[44]研究表明支原体感染直肠癌细胞 HCT116 时,通过抑制细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)和 5-氟尿嘧啶脱氧核糖(5-FdUrd)的吸收,从而对它们产生 5 倍和 100 倍的耐药性,经抗生素消除支原体后,HCT116 恢复对 5-FU 和 5-FdUrd 的敏感性。此外,Mfe 通过诱导 MAPK 信号转导途径激活 PARP-1,导致 PARP-1 对细胞拓扑异构酶 I (Topo I)进行 ADP-核糖基化,从而显著降低了 Topo I 的活性,影响 Topo I 拮抗剂(如喜树碱)的抗癌能力^[45]。不仅如此,Dai 等^[46]对 101 例肺腺癌患者进行 Mhr 检查,未感染组的无症状生存期明显长于感染组,进一步发现肺腺癌中 Mhr 感染可以水解抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂,导致肺腺癌在治疗过程的耐药性,进而导致了疾病进展得更快。因此,在肿瘤治疗过程中,对支原体进行常规的检测,对支原体感染阳性者可考虑联合用药,

从而提高肿瘤的治疗的效果。

6 结语

支原体在人类和动物中大多以无症状感染的状态长期存在,通过逃避宿主机体免疫反应,建立持续的细胞内感染,影响宿主细胞的正常代谢功能,因此可能促进细胞的异常生长。虽然目前没有证据表明支原体可以在体内直接致肿瘤,但通过分析支原体感染与细胞转化、细胞凋亡、基因组不稳定性、肿瘤侵袭与转移以及耐药之间联系(图 1),提示支原体感染参与了肿瘤的发生发展。但支原体在肿瘤的发展过程中具体扮演何种角色,还是需要大量的研究来证实。如果支原体在恶性肿瘤中起诱因或协同促进作用,那么早期筛查和根除支原体可能成为一种常规的肿瘤预防方法。然而,即使支原体只是参与了肿瘤发生发展中的一个阶段或者某几个环节,它也可以作为一个额外的检查指标来预防肿瘤的进一步发展。因此,识别与肿瘤易感性相关的支原体感染,以及破译其促肿瘤发展的背后机制,为支原体的致瘤机制研究及肿瘤的防治提供新思路。

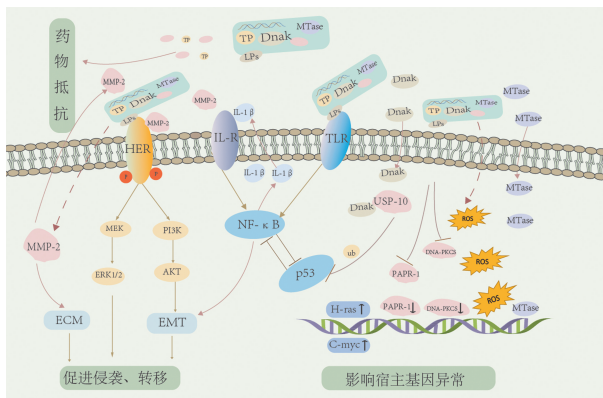


图 1 支原体感染在肿瘤的发生发展及药物抵抗中的作用机制图

Fig. 1 The mechanism of mycoplasma infection in tumor development and drug resistance

【参考文献】

[1] He J, Liu M, Ye Z, et al. Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review)[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4030-4036.

[2] Yiwen C, Yueyue W, Lianmei Q, et al. Infection strategies of mycoplasmas: Unraveling the panopoly of virulence factors[J]. Virulence, 2021, 12(1):788-817.

[3] Benedetti F, Curreli S, Zella D. Mycoplasmas-host interaction: Mechanisms of inflammation and association with cellular transformation[J]. Microorganisms, 2020, 8(9):1351.

[4] Yang H, Qu L, Ma H, et al. *Mycoplasma hyorhinitis* infection in gastric carcinoma and its effects on the malignant phenotypes of gastric cancer cells[J]. BMC Gastroenterol, 2010(10):132.

[5] Chan PJ, Seraj IM, Kalugdan TH, et al. Prevalence of mycoplasma conserved DNA in malignant ovarian cancer detected using sensitive PCR-ELISA[J]. Gynecol Oncol, 1996, 63(2):258-260.

[6] Kidder M, Chan PJ, Seraj IM, et al. Assessment of archived paraffin-embedded cervical condyloma tissues for mycoplasma-conserved DNA using sensitive PCR-ELISA [J]. Gynecol Oncol, 1998, 71(2):254-257.

[7] Pehlivan M, Pehlivan S, Onay H, et al. Can mycoplasma-mediated oncogenesis be responsible for formation of conventional renal

cell carcinoma? [J]. Urology, 2005, 65(2):411-414.

[8] Huang S, Li JY, Wu J, et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(2):266-269.

[9] 孙宝春, 赵舒薇, 周成勇, 等. 人喉癌组织中支原体感染的检测及其临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(10):449-456.

[10] Barykova YA, Logunov DY, Shmarov MM, et al. Association of *Mycoplasma hominis* infection with prostate cancer[J]. Oncotarget, 2011, 2(4):289-297.

[11] Tsai S, Wear DJ, Shih JW, et al. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(22):10197-10201.

[12] Feng SH, Tsai S, Rodriguez J, et al. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(12):7995-8002.

[13] Cao SY, Shen DD, Wang TD, et al. Potential malignant transformation in the gastric mucosa of immunodeficient mice with persistent *Mycoplasma penetrans* infection [J]. PLoS One, 2020, 15(10):e0241463.

[14] Zhang S, Lo SC. Effect of mycoplasmas on apoptosis of 32D cells is species-dependent[J]. Curr Microbiol, 2007, 54(5):388-395.

[15] Zhang B, Shih JW, Wear DJ, et al. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1997, 214(4):359-366.

[16] Zhang B, Tsai S, Shih JW, et al. Absence of mycoplasma gene in malignant mammalian cells transformed by chronic persistent infection of mycoplasmas[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1998, 218(1):83-89.

[17] Davide Zella, Sabrina Curreli, Francesca Benedetti, et al. Mycoplasma promotes malignant transformation in vivo, and its DnaK, a bacterial chaperon protein, has broad oncogenic properties[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(3):1069.

[18] Logunov DY, Scheblyakov DV, Zubkova OV, et al. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF-kappaB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation[J]. Oncogene, 2008, 27(33):4521-4531.

[19] Borchsenius SN, Vishnyakov IE, Chernova OA, et al. Effects of mycoplasmas on the host cell signaling pathways[J]. Pathogens, 2020, 9(4):308.

[20] Tian W, Zhao C, Hu Q, et al. Roles of Toll-like receptors 2 and 6 in the inflammatory response to *Mycoplasma gallisepticum* infection in DF-1 cells and in chicken embryos[J]. Dev Comp Immunol, 2016(59):39-47.

[21] Boyarskikh UA, Shadrina AS, Smetanina MA, et al. *Mycoplasma hyorhinitis* reduces sensitivity of human lung carcinoma cells to Nutlin-3 and promotes their malignant phenotype[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(7):1289-300.

[22] Borchsenius SN, Daks A, Fedorova OE, et al. Effects of mycoplasma infection on the host organism response via p53 NF-κB signaling[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1):171-180.

[23] Li E, Xu Z, Zhao H, et al. Macrophages promote benzopyrene-

- induced tumor transformation of human bronchial epithelial cells by activation of NF- κ B and STAT3 signaling in a bionic airway chip culture and in animal models[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11):8900-8913.
- [24] Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, et al. DNA Methylation in Cancer and Aging[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(12):3446-3450.
- [25] Benedetti F, Cocchi F, Latinovic OS, et al. Role of mycoplasma chaperone dnaK in cellular transformation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1311.
- [26] Chernov AV, Reyes L, Peterson S, et al. Depletion of CG-Specific Methylation in *Mycoplasma hyorhinitis* Genomic DNA after Host Cell Invasion[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142529.
- [27] Chernov AV, Reyes L, Xu Z, et al. Mycoplasma CG- and GATC-specific DNA methyltransferases selectively and efficiently methylate the host genome and alter the epigenetic landscape in human cells[J]. *Epigenetics*, 2015, 10(4):303-318.
- [28] Sun G, Xu X, Wang Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces reactive oxygen species and DNA damage in A549 human lung carcinoma cells[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(10):4405-4413.
- [29] Ji Y, Karbaschi M, Cooke MS, et al. Mycoplasma infection of cultured cells induces oxidative stress and attenuates cellular base excision repair activity [J]. *Mutat Res*, 2019 (845):403054.
- [30] Ying S, Chen Z, Medhurst AL, et al. DNA-PKcs and PARP1 Bind to Unresected Stalled DNA Replication Forks Where They Recruit XRCC1 to Mediate Repair[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5):1078-1088.
- [31] Langelier MF, Planck JL, Roy S, et al. Structural basis for DNA damage-dependent poly (ADP-ribose) ylation by human PARP-1[J]. *Science*, 2012, 336(6082):728-732.
- [32] Curreli S, Tettelin H, Benedetti F, et al. Analysis of DnaK Expression from a Strain of *Mycoplasma fermentans* in Infected HCT116 Human Colon Carcinoma Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3885.
- [33] 马华崇, 马泓, 黄甦. 支原体感染与肿瘤的发生[J]. *中国肿瘤*, 2002, 11(2):101-103.
- [34] Schmidhauser C, Dudler R, Schmidt T, et al. A mycoplasma protein influences tumour cell invasiveness and contact inhibition in vitro[J]. *J Cell Sci*, 1990, 95 (Pt 3):499-506.
- [35] Ketcham CM, Anai S, Reutzel R, et al. p37 Induces tumor invasiveness[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(7):1031-1038.
- [36] Liu WB, Zhang JZ, Jiang BH, et al. Lipoprotein p37 from *Mycoplasma hyorhinitis* inhibiting mammalian cell adhesion[J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(3):323-331.
- [37] Liu W, Ren T, Jiang B, et al. Mycoplasma membrane protein p37 promotes malignant changes in mammalian cells[J]. *Can J Microbiol*, 2007, 53(2):270-276.
- [38] Wu J, Wu L, Fang C, et al. Mycoplasma lipoprotein p37 binds human protein HER2[J]. *Microbiol Res*, 2016(192):253-259.
- [39] Duan H, Qu L, Shou C. *Mycoplasma hyorhinitis* induces epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cell MGC803 via TLR4-NF- κ B signaling[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2):447-454.
- [40] Gong M, Meng L, Jiang B, et al. p37 from *Mycoplasma hyorhinitis* promotes cancer cell invasiveness and metastasis through activation of MMP-2 and followed by phosphorylation of EGFR [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(3):530-537.
- [41] Duan H, Qu L, Shou C. Activation of EGFR-PI3K-AKT signaling is required for *Mycoplasma hyorhinitis*-promoted gastric cancer cell migration[J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1):135.
- [42] Guo XB, Huang B, Pan YH, et al. ESCO2 inhibits tumor metastasis via transcriptionally repressing MMP2 in colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2018(10):6157-6166.
- [43] Bronckaers A, Balzarini J, Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by Mycoplasma hyorhinitis infection; Implications for cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(2):188-197.
- [44] Jette L, Seema BH, Brice LF, et al. Resistance of colorectal cancer cells to 5-FUdR and 5-FU caused by mycoplasma infection[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(4B):2175-2180.
- [45] Afriat R, Horowitz S, Priel E. *Mycoplasma fermentans* inhibits the activity of cellular DNA topoisomerase I by activation of PARP1 and alters the efficacy of its anti-cancer inhibitor[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72377.
- [46] Dai Y, Zhong F, Liu W, et al. *Mycoplasma hyorhinitis* infection promotes tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistance in lung adenocarcinoma patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(5):1379-1388.

【收稿日期】 2021-10-22 【修回日期】 2022-01-09