

DOI:10.13350/j.cjpb.220323

· 综述 ·

非结核分枝杆菌的致病机制研究进展*

李祥芳, 丁寿鹏, 高婧华, 吴利先**

(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室, 云南大理 671000)

【摘要】 非结核分枝杆菌(*Nontuberculous mycobacteria*, NTM)是除麻风分枝杆菌、结核杆菌复合群以外的分枝杆菌。近年来,NTM的感染人数逐年增多,而且NTM对治疗结核杆菌的药物大部分耐药,导致NTM病防治困难,因此NTM感染致病机制的研究备受关注。本文主要从生物膜的形成、感染宿主细胞和其在HIV合并感染中的致病作用等方面的致病机制做一综述,为该病的临床防治提供依据。

【关键词】 非结核分枝杆菌;致病机制;感染免疫;综述

【中图分类号】 R378.911

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0352-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Mar;17(3):352-355.]

Research progress on pathogenic mechanism of nontuberculous mycobacterium

LI Xiang-fang, DING Shou-peng, GAO Jing-hua, WU Li-xian (*Department of Microbiology and Immunology, Dali 671000, Yunnan, China*)

【Abstract】 *Nontuberculous mycobacteria* (NTM) are mycobacteria other than *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium tuberculosis complex*. In recent years, the number of NTM infections is increasing year by year, and NTM is resistant to most of the drugs used to treat *Mycobacterium tuberculosis*, which makes the prevention and treatment of NTM disease difficult. Therefore, the research on the pathogenic mechanism of NTM infection has attracted much attention. In this paper, the pathogenic mechanism of biofilm formation, infection of host cells and its pathogenic role in HIV co-infection is reviewed to provide evidence for the clinical prevention and treatment of the disease.

【Key words】 *Nontuberculous mycobacteria*; pathogenic mechanism; infection immunity; review

*** 目前已知有 200 多种非结核分枝杆菌(*Nontuberculous mycobacteria*, NTM)。NTM 是革兰阳性、抗酸、需氧杆菌,广泛存在于土壤、水、灰尘等自然环境中,其中大部分为腐物寄生菌,可分为快速生长的脓肿分枝杆菌(*Mycobacteria abscessum complex*, MAB)、龟背分枝杆菌、偶然分枝杆菌和耻垢分枝杆菌;缓慢生长的鸟结核分枝杆菌(*Mycobacteria avium complex*, MAC)、甘肃分枝杆菌、非洲分枝杆菌、海洋分枝杆菌等。NTM 大多数不致病或致病性较弱,常常作为 HIV 感染者继发感染的病原体,其致病机制复杂。

1 概述

在 NTM 中常见的致病菌为 MAC 和 MAB,MAC 是呼吸道标本中常见的分离的致病 NTM 种^[1],是生长缓慢、无色素的分枝杆菌,菌落光滑、平坦、透明。MAC 生物体在自然界中广泛分布,少有在先前患有肺部疾病的人身上引起局部肺部疾病,主要是机会性感染 HIV 患者。研究发现,MAC 感染患者数量的增加与艾滋病的全球流行率增加有关^[2]。MAC 可以通过气溶胶或摄入受污染的水或食物传播,能在免疫功能明显低下和正常的宿主中引起疾病,其中肺部感染为常见,其次是胃肠道和呼吸道感染。NTM 肺病主要从环境中获得,免疫缺陷患者可发生人与人之间传播。HIV 患者肠道粘膜感染鸟分枝杆菌-胞内分枝杆菌是一种严重的感染并发症。

MAB 是一种快速生长的分枝杆菌(*Rapidly Growing Mycobacteria*, RGM),属于人类致病菌,偶尔会在免疫功能低下和正常的宿主中引起疾病,该细菌的感染在世界范围内不断增

加。它是常见的环境微生物,可以从淡水和盐水中分离出来,也可以从土壤中分离出来。MAB 常见的疾病原因是皮肤伤口或擦伤引起的皮肤感染以及严重的慢性肺部感染^[3],皮肤感染通常局限于伤口部位,但在少数情况下,会扩散到其他器官。

2 侵袭力

MAB 需要在上皮细胞中结合、侵入和繁殖以引起感染。为了侵入上皮细胞,MAB 需要抵抗感染途中遇到的酸性环境的影响。研究表明,MAB 在直接暴露于弱酸性(pH 4)和中性条件(pH 7-7.5)后仍能存活,但不能耐受长期直接暴露于极端酸性条件(pH 2)。此外,MAB 感染急性肺损伤培养物中上皮细胞,从而保护其免受酸暴露^[4]。表明 NTM 能够在酸性环境中存活并导致上皮细胞感染。MAB 也可经食物和水通过胃腔感染胃上皮细胞,胃 MAB 是一种定居在胃上皮细胞内特别是胃粘膜和胃腺承载细胞中而不是巨噬细胞内的细胞内定殖体。同时,MAB 也可以感染内皮细胞等非吞噬细胞并在其中繁殖^[5]。MAB 能在酸性条件下存活,将不受胃排空时间的影响而在胃屏障中存活,一旦克服酸屏障,细菌就可以进入肠腔。MAC 也可侵入人体上皮细胞,纤连蛋白附着蛋白(FAP)是存

* **【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(No. 81760357)。

** **【通讯作者】** 吴利先, E-mail: w_lixian@163.com

【作者简介】 李祥芳(1997-),女,云南省宣威市,在读硕士,主要从事非结核分枝杆菌致病机制方面的研究。
E-mail: 1942496968@qq.com

在于 MAC 的表面蛋白, FAP 是一种与纤连蛋白相互作用的蛋白质, 是 MAC 的重要毒力因子, 它使细菌可以利用纤连蛋白作为“桥梁”与粘膜细胞表面的整合素受体结合, 从而侵入上皮细胞粘膜表面^[6]。人体的气管、支气管和细支气管主要由假复层上皮构成, 其表面主要是纤毛细胞。有研究发现, 无论细胞的纤毛如何, 感染的 MAC 和 MAB 都粘附在呼吸道上皮, 且呼吸道上皮的 NTM 感染与其他细菌引起的感染明显不同, 感染 MAC 和 MAB 后, 与纤毛相关的基因在的呼吸道上皮中下调^[7]。一旦 MAC 进入细胞内环境, 其表型(胞内表型)就会发生变化, 离开上皮细胞后, 细菌就会迅速侵入巨噬细胞, 并可能绕过被感染部位吸引的吞噬细胞杀伤机制^[8]。当 MAC 穿过肠粘膜并感染胸腺淋巴结时, 会以类似于结核分枝杆菌(MTB)的方式定殖到胸腺淋巴结, 可存活多年, 直到免疫监控出现中断, 允许细菌扩散。

3 形成生物膜

NTMs 在不利环境条件下的一个重要生存机制是生物膜的形成, 是一个动态复杂的过程, 可分为可逆和不可逆的附着、成熟和扩散阶段^[9]。生物膜形成的重要因素是细胞壁的疏水性, 这也是 NTM 致病性的关键因素。它有助于 NTM 抵抗消毒剂、抗微生物剂、酸性环境、高温环境、化学和物理试剂, 以及抵抗吞噬作用和人体防御系统的其他成分^[10]。在生物膜中, 有一种持久分子, 是一个静止的小细胞亚群, 无代谢活动, 对抗菌剂不敏感, 除非水温保持在 55 °C 以上, 否则 NTMs 可以在热水管道中存活。此外, 生物膜可导致 NTM 多耐药的特性, 造成了 NTM 感染的患者治疗效果不佳, 病程长, 患者数量逐年增加。

MAC 感染肺部和呼吸道且在支气管粘膜定殖是因为生物膜的形成, 生物膜与细菌表面糖肽链(GPL)的表达有关。一旦 MAC 到达肺泡, 它就与肺泡粘膜上皮细胞接触并在 II 型肺泡粘膜上皮细胞中复制。受感染的肺泡细胞不分泌 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1), 这增加了 MAC 在肺泡粘膜上皮细胞环境中生存的几率。MAC 只在营养丰富和低氧条件下形成生物膜, 在营养缺乏和常氧条件下, 包括在蒸馏水条件下, MAC 都不会形成生物膜, 即营养丰富和缺氧都是生物膜形成的必要因素。此外谷丙转氨酶也与生物膜的形成有关, 所以分枝杆菌粗糙变体也能形成薄的但耐消毒剂的膜^[11]。

MAB 由两种菌落形态组成, 一种是外膜缺乏糖肽类的粗糙菌落(MAB-R), 另一种是产生糖肽类的光滑菌落(MAB-S), 它的光滑形态特征是其表面能产生大量的脂质即聚乙二醇酯(GPL), 基于 GPL 的生物膜形成, 它能介导巨噬细胞凋亡的抑制作用, 所以 MAB-S 在环境中的生存具有优势, 这也有助于增强 MAB-S 对细胞凋亡的抗性^[12]。MAB-R 缺乏细胞表面糖肽链, 但其细胞壁有疏水性, 使其对抗生素具有抗性, 与光滑(S)类型相比, 能引起更严重和持久的感染, 这是临床上致病菌最常见的形态。研究确立 GPLs 的缺乏是 MAB-R 变异体更大毒性的关键决定因素, 且可能由于 R 形态类型中缺乏 GPLs 而暴露出额外的细胞表面成分^[13]。MAB-S 具有更大的生物膜形成潜力, 但更易受巨噬细胞的免疫控制, MAB-R 具有更大的免疫原性和毒性, GPL 的缺乏与 MAB-R 增加的侵袭性有关, 所以在巨噬细胞中, MAB-S 易被消除, MAB-R 在细胞内易存活^[14]。与 MAB 相比, 龟分枝杆菌通常与皮肤和软组织感染有关, 还会

导致导管相关和手术后感染; 侵袭性感染在免疫缺陷患者中很常见, 但肺部感染少见。而偶然分枝杆菌是 RGM 中引发大多数手术后伤口和导管感染的原因^[15]。

除此之外, 非致病性分枝杆菌物种, 如耻垢分枝杆菌, 耻垢分枝杆菌是一种非致病性快速生长的分枝杆菌, 被认为是一种无临床意义的环境腐生物, 即使在免疫功能低下的个体中也不会引起传播性疾病^[16], 有研究表明可能是因为酰胺酶(CwIM)的作用, CwIM 是一种肽聚糖水解酶, 能水解细菌细胞壁, CwIM 蛋白可以通过调节自溶来影响生物膜的形成。自溶是一种细胞自我破坏的形式, 细菌自身的水解酶降解自身的细胞。在不适合生长和合成代谢的条件下, 细菌会自溶。自溶不仅仅是细菌生长和稳定性的延伸, 还与细菌的几种生物功能有关。在 MTB 中, 自溶可能导致蛋白质释放, 这些蛋白质是重要的毒力因子, 证实了 CwIM 基因的缺乏导致耻垢分枝杆菌自溶能力和生物膜形成的降低^[17]。

4 吞噬细胞的作用

NTM 是细胞内病原体, 巨噬细胞在先天免疫反应中起着核心作用, 是分枝杆菌的主要宿主。MAC 进入人体巨噬细胞后, 通过与补体、玻连蛋白和甘露糖受体结合来感染巨噬细胞, 这些途径绕过了哺乳动物细胞产生和释放的有毒氮和氧自由基, 并通过抑制吞噬体成熟和溶酶体释放或干扰宿主细胞运输的机制在巨噬细胞中持续存活, 并且 MAC 可以离开巨噬细胞并侵入第二个巨噬细胞。被细菌感染后, 宿主细胞通过自噬来清除细胞内的病原体, 如果 MAC 能够通过自噬存活下来, 宿主细胞的最后一道防线就是诱导凋亡细胞死亡。虽然这可能半胱天冬酶激活, 并引发刺激巨噬细胞的溶解和炎症反应, 但细胞死亡也可能是 MAC 感染邻近巨噬细胞并传播致病性的机制^[18]。MAC 侵入 HIV 患者的巨噬细胞可增强 HIV 病毒在巨噬细胞内的复制。MAC 也能增加巨噬细胞/单核细胞趋化因子受体 5(CCR5)的表达, 这是 HIV 病毒所必需的受体。CCR5 表达的增加以及 MAC 对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的上调能促进 HIV 病毒进入且在靶巨噬细胞中复制, 而且大多数 HIV 患者的单核细胞衍生的巨噬细胞并没有控制 MAC 感染的能力。据报道, NTM 病患者外周血单个核细胞(PBMC)产生的细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ), 白细胞介素-12(IL-12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]比健康对照者少, 且 Th17 细胞免疫可能与 NTM 病的易感性有关。其中鸟分枝杆菌复合肺病(MAC-LD)患者血清中的细胞因子谱 CXC 基序配体 10(CXCL10)可能与发病机制密切相关, 它反映了疾病的严重程度, 所以血清 CXCL10 浓度的测量可用于评估疾病活动和管理对患有肺部 MAC 疾病的患者的治疗^[19]。

研究发现 MAB-R 菌株通过吞噬体破裂后逃逸到胞质溶胶中增强了 I 型干扰素(IFN-I)的分泌, IFN-I 可以促进 MAB 在感染的巨噬细胞内的复制和感染的巨噬细胞死亡介导的细胞间传播, 导致细菌存活和毒力增加, 并且 MAB-R 菌株还通过诱导作为病原体相关分子模式(PAMP)的线粒体活性氧(mtROS)来增强 IFN-I 和 IL-1 β 的产生, 从而增强巨噬细胞中的细菌存活并抑制炎症, 这有助于 MAB-R 菌株的发病机制^[20]。MAB-R 变异体的增加与其在巨噬细胞外大量繁殖相关, 由于细菌的大小, 它们可以阻止吞噬作用, 因此被认为是免

疫逃避的机制^[21]。研究表明在体内 MAB-R 以条索状生长, MAB-S 以团块状生长, 而不是以单个细胞的形式。Lsr2 是 MAB 中高度保守的小类核相关蛋白, 是热稳定类核结构蛋白 (H-NS) 的功能同源物。通过诱导 Lsr2 的更高表达, MAB-R 变体变得对活性氧更具有抗性, 表明了 MAB-R 型比 MAB-S 型更能抵抗 H₂O₂, 这显示了 Lsr2 能影响 MAB 在细胞内的存活^[22]。MAB-R 菌株诱导了不同于 MAB-S 菌株诱导的细胞因子。与 MAB-S 相比, MAB-R 菌株诱导的 IL-10 和 TNF- α 明显较少, 但诱导的 IL-1 β 较多。两种菌株诱导等量的 IFN- γ 、IL-17、IL-23、IL-6、IL-8 和等量的少量 IL-12。耐受吞噬作用的能力可能导致 MAB-R 菌株产生持续性肺部感染的毒力因子^[23]。感染 MAC 的患者和感染 MAB 的患者之间 IL-10 产生的差异可能有助于宿主对每种细菌感染不同敏感性。NTM 在人类 PBMC 中诱导了一种独特的细胞因子谱, 其特征在于大量的 IL-17, 是因为 NTM 表面脂质可以作为抗原诱导 IL-17 的产生, 它是 IL-17 的强诱导剂。IL-17 在 NTM 感染中起保护作用还是致病作用仍有待阐明, 但保护和破坏之间可能存在平衡^[24]。

MAB 感染在囊性纤维化中日益普遍, 囊性纤维化是一种由传染性囊性纤维化跨膜传导调节因子引起的遗传病。囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (CFTR) 的丧失通过 NADPH 氧化酶依赖性细胞内生长限制的受损和中性粒细胞趋化性的降低增加了对感染的敏感性, 这两者共同损害了肉芽肿的形成和完整性。因此, MAB 的细胞外增殖迅速扩大, 诱导脓肿形成并导致致命感染^[25]。

5 在 HIV 合并感染中致病作用

同时感染 HIV 病毒和 MAC 的巨噬细胞无 MAC 在细胞内生长增加的证据, 但在 MAC 感染前感染 HIV 病毒的巨噬细胞显示了细胞内 MAC 的持续增加。HIV 可以通过破坏 CD4⁺ T 淋巴细胞来攻击人类免疫系统, 所以感染 HIV 病毒后 MAC 在巨噬细胞中生长繁殖所受的影响减少, 即 HIV 和 MAC 合并感染对播散性疾病的结果有负面影响。HIV 患者的 CD4⁺ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞诱导单核细胞抑制 MAC 生长的能力较健康人的差, HIV 患者的 IFN 及巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 的产生减少, 而这些细胞因子可以恢复 HIV 患者 T 细胞控制 MAC 生长的能力^[26]。研究发现 MAC 膜蛋白 L8 (mmpL8) 在 NTM 病的致病性中起重要作用, 功能性 mmpL8 的存在与肉芽肿形成有关, 肉芽肿形成是感染 NTM 后巨噬细胞炎症反应的一部分, 这表明肉芽肿形成与促炎状态有关, 促炎状态通过促进 MAC 进一步传播而增强其发病机制^[27]。此外, MAC 还可以诱导小鼠巨噬细胞产生先天免疫蛋白脂质运载蛋白 2 (Lcn2), Lcn2 可以限制感染小鼠血液中 MAC 的生长, 受感染巨噬细胞的亚细胞成像显示 Lcn2 转运至与 MAC 分离的溶酶体, 而转铁蛋白被有效转运至 MAC。因此, MAC 存在于 Rab 11+ 内吞循环途径中, 既保留了对转铁蛋白的接触而获得营养, 也避免了 Lcn2 介导的免疫^[28]。

6 展望

随着 NTM 感染及其对人类健康威胁的日益加重, 对 NTM 的致病机制研究备受关注。NTM 是在人体细胞内存活并繁殖的, 存活的机制是否能增强机体抵抗 NTM 的能力尚不

清楚。此外, NTM 对现有的治疗结核病的药物大部分耐药, 因此了解 NTM 致病机制可为有效的预防和治疗感染提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study [J]. Eur Respir J, 2013, 42(6):1604-1613.
- [2] Feysia SG, Hasan-Nejad M, Amini S, et al. Incidence, clinical manifestation, treatment outcome, and drug susceptibility pattern of nontuberculous mycobacteria in HIV patients in Tehran, Iran [J]. Ethiop J Health Sci, 2020, 30(1):75-84.
- [3] Summers N A, Kempker R, Palacio F. *Mycobacterium abscessus* subspecies massiliense infection after skin graft and cholecystectomy in a burn patient [J]. Int J Infect Dis, 2018, 76:29-31.
- [4] Dawrs S N, Kautz M, Chan E D, et al. *Mycobacterium abscessus* and Gastroesophageal Reflux: An In Vitro Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(3):466-469.
- [5] Chouhan D, Barani Devi T, Chattopadhyay S, et al. *Mycobacterium abscessus* infection in the stomach of patients with various gastric symptoms [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(11): e7799.
- [6] Kuo C, Bell H, Hsieh C, et al. Novel mycobacteria antigen 85 complex binding motif on fibronectin [J]. J Biol Chem, 2012, 287(3):1892-1902.
- [7] Matsuyama M, Martins A J, Shallom S, et al. Transcriptional response of respiratory epithelium to nontuberculous mycobacteria [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(2):241-252.
- [8] Ingilizova M, Epstein S, Heun Lee D, et al. A rare case of disseminated *Mycobacterium avium* complex with colitis in a renal transplant recipient [J]. Transpl Infect Dis, 2019, 21(1): e13011.
- [9] Faria S, Joao I, Jordao L. General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms, and human infection [J]. J Pathog, 2015(2015):1-10.
- [10] O Falkinham J. *Mycobacterium avium* complex: adherence as a way of life [J]. AIMS Microbiol, 2018, 4(3):428-438.
- [11] Totani T, Nishiuchi Y, Tateishi Y, et al. Effects of nutritional and ambient oxygen condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis via altered glycolipid expression [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):41775.
- [12] Whang J, Back YW, Lee K, et al. *Mycobacterium abscessus* glycopeptidolipids inhibit macrophage apoptosis and bacterial spreading by targeting mitochondrial cyclophilin D [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8):e3012.
- [13] Bernut A, Herrmann J, Kissa K, et al. *Mycobacterium abscessus* cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(10):E943-E952.
- [14] Liu T, Tsai S, Chen J, et al. Mab_3083c Is a Homologue of RNase J and plays a role in colony morphotype, aggregation, and sliding motility of mycobacterium abscessus [J]. Microorganisms, 2021, 9(4):676.
- [15] Marini E, Di Giulio M, Ginestra G, et al. Efficacy of carvacrol against resistant rapidly growing mycobacteria in the planktonic

- and biofilm growth mode [J]. PLoS One, 2019, 14 (7): e0219038.
- [16] Bohsali A, Abdalla H, Velmurugan K, et al. The non-pathogenic mycobacteria *M. smegmatis* and *M. fortuitum* induce rapid host cell apoptosis via a caspase-3 and TNF dependent pathway[J]. BMC Microbiol, 2010(10):237.
- [17] Wang C, Zhang Q, Tang X, et al. Effects of CwIM on autolysis and biofilm formation in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*[J]. Int J Med Microbiol, 2019, 309(1): 73-83.
- [18] Awuh J A, Flo T H. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(9):1625-1648.
- [19] Bamba Y, Moro H, Aoki N, et al. Multiplex cytokine analysis in *Mycobacterium avium* complex lung disease: relationship between CXCL10 and poor prognostic factors[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):263.
- [20] Kim B, Kim B, Kook Y, et al. *Mycobacterium abscessus* infection leads to enhanced production of type 1 interferon and NLRP3 inflammasome activation in murine macrophages via mitochondrial oxidative stress[J]. PLoS Pathog, 2020, 16 (3): e1008294.
- [21] Bernut A, Nguyen-Chi M, Halloum I, et al. *Mycobacterium abscessus*-induced granuloma formation is strictly dependent on TNF signaling and neutrophil trafficking [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(11):e1005986.
- [22] Le Moigne V, Bernut A, Cortes M, et al. Lsr2 Is an important determinant of intracellular growth and virulence in *Mycobacterium abscessus*[J]. Front Microbiol, 2019, 10:905.
- [23] Jonsson B, Ridell M, Wold AE. Phagocytosis and cytokine response to rough and smooth colony variants of *Mycobacterium abscessus* by human peripheral blood mononuclear cells[J]. AP-MIS, 2013, 121(1):45-55.
- [24] Jonsson B, Ridell M, Wold AE. Non-tuberculous mycobacteria and their surface lipids efficiently induced IL-17 production in human T cells[J]. Microbes Infect, 2012, 14(13):1186-1195.
- [25] Bernut A, Dupont C, Ogryzko NV, et al. CFTR Protects against *Mycobacterium abscessus* infection by fine-tuning host oxidative defenses[J]. Cell Rep, 2019, 26(7):1828-1840.
- [26] Tsukaguchi K, Yoneda T, Okamura H, et al. Defective T cell function for inhibition of growth of *Mycobacterium avium*-intracellular complex (MAC) in patients with MAC disease: restoration by cytokines[J]. J Infect Dis, 2000, 182(6):1664-1671.
- [27] Dubois V, Viljoen A, Laencina L, et al. MmpL8 MAB controls *Mycobacterium abscessus* virulence and production of a previously unknown glycolipid family[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(43):E10147-E10156.
- [28] Halaas O, Steigedal M, Haug M, et al. Intracellular *Mycobacterium avium* intersect transferrin in the Rab11(+) recycling endocytic pathway and avoid lipocalin 2 trafficking to the lysosomal pathway[J]. J Infect Dis, 2010, 201(5):783-792.

【收稿日期】 2021-10-08 【修回日期】 2021-12-11

(上接 351 页)

- [12] Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression[J]. Infect Agent Cancer, 2016, 11(6):59-62.
- [13] 陈丽华, 董滨华, 孙蓬明. 人乳头瘤病毒 E2 基因与 E6 基因比值与宫颈病变的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20 (5):476-478.
- [14] Chojnacki M, Melengdy T. The HPV E2 Transcriptional trans-activation prote in stimulates cellular DNA polymerase epsilon [J]. Viruses, 2018, 10(6):321-327.
- [15] 杨丽娟, 姚宇峰, 严志凌, 等. HPV16 型 E6、E7 变异与宫颈癌发生发展的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(11):1829-1832.
- [16] Chakrabarti O, Veeraraghavalu K, Tergaonkar V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6 mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras[J]. J Virol, 2004, 78(11): 5934-5945.
- [17] Duensing S, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability[J]. Cancer Res, 2002, 62(23):7075-7082.
- [18] Antoine T, Slimane EM, Sizaret PY, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 16 variants affects yield of virus-like particles produced in an insect cell expression system [J]. J Clin Microbiol, 1998(36):2046-2051.

【收稿日期】 2021-11-10 【修回日期】 2022-01-12