

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.039

脂肪酸合成酶在肿瘤发生和发展中的作用研究进展

徐芳华¹综述,巢海潮²审校

(江西省人民医院:1. 病理科;2. 临床研究中心,江西南昌 330006)

关键词:脂肪酸合成酶; 肿瘤; 调节机制; 靶向治疗**中图分类号:**R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)10-1441-04

脂肪酸合成酶(FAS)是体内合成内源性脂肪酸的关键酶之一,于 20 世纪 90 年代被 KUHAJDA 等^[1]首次发现。近年来国内外研究表明,FAS 与肿瘤关系密切,在多种肿瘤组织中异常高表达^[2-3];尤其在恶性肿瘤中,其表达与肿瘤细胞的分化程度、侵袭及转移等均密切相关^[4]。FAS 在肿瘤发生、发展过程中的作用及机制尚不明确,研究 FAS 与肿瘤的关系,揭示其作用机制,有助于探寻肿瘤治疗新的基因靶点,开辟恶性肿瘤治疗的新领域。本文对 FAS 与肿瘤的关系及 FAS 抑制剂的研究进展予以综述。

1 FAS 的基本结构、功能及在肿瘤中的表达

FAS 是一个大分子多功能酶,其基因位于 17q25,相对分子质量为 7 512 bp。FAS 是由 2 条相同肽链组成的二聚体,包括了缩合、转酰、还原、脱水等 7 种催化酶活性结构域。每条肽链从 N 端至 C 端分别为酮合成酶、丙二酰/乙酰 CoA 转移酶、脱水酶、烯醇还原酶、酮还原酶、酰基载体蛋白、硫脂酶。2 条肽链以头尾相连的方式形成催化中心。二聚体是 FAS 唯一的活性形式,解聚后失去活性中心则失去催化作用^[5]。FAS 是从 N 端的丙二酰 CoA 转移酶区催化开始,以乙酰 CoA 为引物,将小分子碳单位聚成长链脂肪酸,以硫酯酶区终止聚合反应。

在生理条件下,人体组织主要利用外源性脂肪酸。而作为内源性脂肪酸合成的关键酶,FAS 的作用是把多余的能量以三酰甘油的形式储存在脂肪组织中,内源性脂肪酸的合成处于较低水平;FAS 的主要产物软脂酸参与合成细胞膜所需的磷脂及肺泡表面活性物质,并且参与细胞内信号传导及蛋白质酰化。

FAS 在正常组织中水平较低,主要表达于激素敏感组织及高脂肪代谢组织,如子宫内膜、垂体、肝脏、脂肪组织^[6];但其在肿瘤组织中水平较高,尤其在恶性肿瘤中。杨明等^[7]应用免疫组织化学方法检测发现 FAS 在正常乳腺组织中不表达,而在导管不典型增生和导管原位癌中的阳性表达有明显上升趋势;徐心等^[8]应用反转录聚合酶链反应(PT-PCR)、蛋白免疫印迹(WB)方法检测发现肝癌组织中 FAS 表达量较癌旁组织明显增高,且利用 FAS 抑制剂 C75 抑制 FAS 活性后,可抑制肿瘤细胞生长。ALLINA 等^[9]也通过免疫组织化学方法发现前列腺癌组织中 FAS 蛋白的表达较良性前列腺增生组织中明显增高。目

前,国内外研究已发现 FAS 在乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、肾母细胞瘤、膀胱癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、外阴 Paget 病、多发性骨髓瘤、骨肉瘤、胶质瘤等恶性肿瘤中高表达^[10-13]。有研究认为,FAS 为肿瘤细胞合成细胞膜,提供能量,参与细胞信号传导及上皮间质转化,增强抗癌药物耐药性^[14],其表达程度与病理分级分期、增殖、侵袭和转移呈正比。

2 FAS 与肿瘤的调节机制

正常生理条件下,脂肪酸主要来源于外源性膳食中,基本满足人体需要。而在肿瘤环境下,外源性脂肪酸无法满足其生长供给,肿瘤细胞即利用内源性脂肪酸进行其结构的生成及能量代谢。FAS 在内源性脂肪酸的合成途径中起了关键性的作用。此外它还参与了肿瘤的上皮间质转化、细胞周期调控,与肿瘤的发生、发展密切相关^[15-16]。FAS 与肿瘤中的相互调节机制十分复杂,现被提出的主要有以下途径。

2.1 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K/Akt 激酶)信号通路-固醇调节原件结合蛋白(SREBPs)调控途径 PI3Ks 属于磷脂酰肌醇 3-激酶家族成员,其主要功能是维持细胞生长、增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运移动等,Akt 是 PI3Ks 的第二信使。许多研究表明,PI3k/Akt 信号通路在肿瘤的发生、发展中起重要的作用^[17-18]。SPEBPs 属于碱性-螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链蛋白家族成员,在正常生理条件下,SREBPs 以没有活性的前体形式(pSPEBPs)存在于细胞内质网和核膜表面。当脂质水平较低时,pSPEBPs 与固醇调节原件结合,异位到细胞核内形成具有生物活性的 SPEBPs。在哺乳动物中,SREBP 基因有两个亚型,即 SREBP-1 和 SREBP-2。SREBP-1 又表达 SREBP-1a 和 SREBP-1c,SREBP-1c 可调节内源性脂肪酸的从头合成途径。

在乳腺癌和前列腺癌的肿瘤细胞中,脂肪酸的合成通过 PI3k/Akt 信号通路促进 SREBP-1 水平升高,继而刺激 FAS 表达增多,以此促进内源性脂肪酸合成^[19]。FAS 也可正反馈 PI3k/Akt 的表达。抑制 FAS 能明显地下调 AKT 的磷酸化水平。由此认为 FAS 通过 PI3k/Akt 信号通路在肿瘤的进展中起到重要的作用。

2.1.1 固醇激酶(SH) SH 在 FAS 的调控中处于上游位置。SH 可促进 FAS 的合成,进而导致 SH 敏

感性肿瘤细胞增生。如在雄激素依赖型前列腺癌的癌细胞中,雄激素能刺激 FAS 的合成。通过抑制 SH 活性可减少 FAS 的表达。在雌激素依赖型乳腺癌细胞中,FAS 通过雌激素受体信号通路调节肿瘤细胞的增殖^[20]。在子宫内膜样腺癌细胞系的研究中发现,雌激素诱导了 FAS 的过表达,导致激素依赖型子宫内膜样腺癌细胞的增殖,并与子宫内膜癌的恶性程度相关^[21]。LI 等^[22]发现 SH 也依赖 PI3k/Akt/SREBP-1c 通路介导 FAS 过表达。

2.1.2 表皮生长因子受体 2(HER2) HER2 是酪氨酸激酶受体,属于生长因子受体家族成员,参与调节细胞生长与分化,其高表达与肿瘤恶性转化、侵袭、转移、耐药相关。HER2 与 FAS 相关,在某些肿瘤中同时高表达。有研究显示,FAS、HER-2 蛋白在卵巢癌中过表达可能与卵巢癌的发生和发展相关,是卵巢癌患者的不良预后因素^[23]。LI 等^[24]利用 RT-qPCR 和 WB 方法分析结直肠癌细胞株,发现 FAS 通过 HER2-PI3K/Akt 信号通路调控肿瘤细胞的增殖和迁徙。KUMAR-SINHA 等^[25]利用基因芯片技术分析人乳腺癌细胞株,发现 HER2 过表达通过 PI3K/Akt 途径刺激 FAS 基因启动子,使细胞中内源性脂肪酸合成增加。HER2 和 SH 一样,也处在 FAS 的调控区上游位置。HER2 过表达通过激活 PI3k/Akt 通路,作用于 SREBP-1c,在 FAS 基因启动子处形成 SREBP 连接点复合体,使 FAS 表达上调。HER2 还可以通过 MARK 信号通路刺激 SREBP-1 水平升高,继而促使 FAS 过表达。

FAS 和 HER2 之间存在双向正反馈作用。FAS 过表达时,HER2 自动活化,伴随 HER2 表达上调,导致下游反应激活,又使 FAS 持续升高^[26]。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号转导通路-上皮间质转化(EMT)调控途径 Wnt/ β -catenin 是一组跨膜细胞信号转导的蛋白质,在胚胎发育、干细胞分化、细胞增生、迁徙等方面起重要作用。Wnt/ β -catenin 与肿瘤关系密切。FIORENTINO 等^[27]发现 FAS 通过 Wnt 棕榈酰化对细胞质中稳定的 β -catenin 的调节是 FAS 导致前列腺癌的潜在机制。VENTURA 等^[28]发现 FAS 过表达可以引起前列腺肿瘤细胞中 β -catenin 表达升高,而 β -catenin 的失活可以降低 FAS 的表达。2 者之间相互作用,形成正反馈。

在肿瘤的发生中,已分化的肿瘤细胞通过 EMT 转化成具有转移特征的间充质细胞,导致肿瘤细胞易扩散转移,说明 EMT 与肿瘤的进展和转移相关。FAS 表达上调是肿瘤发生 EMT 的一个关键因素,在发生 EMT 的细胞中 FAS 表达上调。FAS 通过两条途径调节肿瘤 EMT:(1)FAS 过表达导致长链饱和脂肪酸聚集,并通过人肝脏型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)转移至细胞膜上,再通过 L-FABP 调控 VEGFR2 和其配体 VEGF 最终诱导 EMT 的发生^[29];(2)

通过调控 Wnt 的棕榈酰化水平,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而诱导 EMT,导致肿瘤的进展及转移^[16]。

2.3 FAS 抑制凋亡与细胞周期调控 p21 基因是位于 p53 基因下游的细胞周期依赖型激酶抑制基因。可以和 p53 共同作用,使 DNA 受损后不经过修复则无法再利用,从而发挥抑癌作用。Caspase-3 是人体重要的促进细胞凋亡的基因。FAS 可以抑制 p21 和 Caspase-3 蛋白,从而抑制肿瘤细胞凋亡。苗常青等^[30]研究发现,通过抑制 FASN,胰腺癌细胞中的促凋亡因子 Caspase-3 表达增高,而抗凋亡因子 Bcl-2 表达降低,表明 FASN 参与了胰腺癌的凋亡调控。

3 FAS 抑制剂在肿瘤中的应用

FAS 抑制剂能够选择性地抑制肿瘤细胞增殖及转移,诱导肿瘤细胞凋亡,而对正常细胞几乎没有影响。常见的 FAS 抑制剂有以下几类:

浅蓝菌素作为第 1 代 FAS 抑制剂,是一种从真菌中提取出来的天然抗菌物,与 FAS 上的 β -酮脂酰合成酶末端上的羟基结合,不可逆地抑制内源性脂肪酸的合成,可以抑制 FAS 的活性而抑制肿瘤细胞的生长。但在体内实验中发现浅蓝菌素有高毒性,限制其临床应用。

C75 是根据浅蓝菌素的结构人工合成的小分子化合物,是一种非共价键结合的可逆抑制剂,作用于 FAS 的酮合成酶、烯醇还原酶功能域,可有效抑制内源性脂肪酸的合成,且其克服了浅蓝菌素的高毒性。但其可激活肝脏和脂肪组织中肉毒碱棕榈酰转移酶-1 的活性,造成厌食和体质量下降等不良反应。常用于体外试验。

(-)-UB006 是 C75 的衍生物,其通过减少线粒体呼吸能力和 ATP 的产生、负转录调控 DDIT4 / REDD1、抑制 mTOR 活性、激活 caspase-3,从而导致细胞凋亡。在大鼠和小鼠的体内外试验中均不会出现厌食和体质量下降等不良反应^[31]。但其还在试验阶段,未广泛使用于临床。

奥利司他最初是一种减肥药,与 FAS 硫酯酶功能域结合,使食物中的三酰甘油不能被水解吸收而排出体外。还可以抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤的侵袭与转移,逆转肿瘤细胞的耐药性。但其价格高,特异选择性低,不良反应未明确等特点限制了其临床使用。

近年来发现一些植物提取物,如表没食子儿茶素没食子醋酸(EGCC)、洋葱乙酸乙酯、大黄素、淫羊藿苷等植物提取物也有抑制 FAS 的作用^[32-33]。并且其毒副作用较小,有较好的研究前景。

4 问题与展望

现已知 FAS 与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关,并与肿瘤细胞之间形成双向正反馈作用,在肿瘤生长、增殖、分化、凋亡、迁移及侵袭等过程中发挥

了重要作用,使其成为一个重要的肿瘤诊断、预后指标及基因治疗靶点。FAS 抑制剂的出现,使其分子靶向治疗肿瘤又有了新的突破;但现有的抑制剂分子结构不稳定,且不良反应较大,这限制了它们相关的体内研究的开展及临床应用的可能。天然提取物性质稳定、不良反应较少,是理想的替代物,为相关研究开阔了新的思路。根据 FAS 的特性及作用机制,是否还可以研制出更加安全、经济、有效的药物,有待进一步深入探索。

参考文献

- [1] KUHAJDA F P, K J, WOOD F D, et al. Fatty acid synthesis is a potential selective target for antineoplastic therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(14): 6379-6383.
- [2] WANG J, ZHANG X, SHI J, et al. Fatty acid synthase is a primary target of MiR-15a and MiR-16-1 in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78566-78576.
- [3] 周永莉, 牛春燕, 高保华, 等. 脂肪酸合成酶在食管癌中的表达及其对食管癌细胞增殖的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(2): 98-100.
- [4] BUCKLEY D, DUKE G, HEUER T S. Fatty acid synthase-Modern tumor cell biology insights into a classical oncology target[J]. *Pharmacol Ther*, 1994, 177(17): 51-52.
- [5] MAIER T, M L, BAN N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase[J]. *Science*, 2008, 321(5894): 1315-1322.
- [6] KUSAKABE T, MAEDA M, HOSHI N. Fatty acid synthase is expressed mainly in adult hormone-sensitive cells or cells with high lipid metabolism and in proliferating fetal cells[J]. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48(5): 613-622.
- [7] 杨明, 许三鹏, 敖启林. 脂肪酸合成酶在乳腺浸润性导管癌中的表达及其与 HER2 的相关性[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(4): 257-261.
- [8] 徐心, 周娟, 杨屹, 等. 脂肪酸合成酶在原发性肝癌细胞中的表达及其对肝癌细胞增殖的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(10): 1275-1277.
- [9] ALLINA D O, ANDREEVA Y Y, ZAVALISHINA L E, et al. Fatty acid synthase in the diagnosis of prostate neoplasms[J]. *Arkh Patol*, 2017, 79(2): 10-14.
- [10] 樊杨, 王琰, 韩雪川. 卵巢癌组织中脂肪酸合成酶的表达及其临床意义[J]. *宁夏医学杂志*, 2014, 36(10): 868-870.
- [11] SAAB J, SANTOS-ZABALA M L, LODA M, et al. Fatty acid synthase and Acetyl-CoA carboxylase are expressed in nodal metastatic melanoma but not in benign intracapsular nodal Nevi[J]. *Am J Dermatopathol*, 2018, 40(4): 259-264.
- [12] ZHOU Y, JIN G, MI R, et al. Inhibition of fatty acid synthase suppresses neovascularization via regulating the expression of VEGF-A in glioma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2447-2459.
- [13] 邓雷弘, 徐芳华, 董志峰, 等. FASN 在膀胱癌组织中的表达及其临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(3): 203-207.
- [14] WU X, QIN L, FAKO V, et al. Molecular mechanisms of fatty acid synthase (FASN)-mediated resistance to anti-cancer treatments[J]. *Adv Biol Regul*, 2014, 54: 214-221.
- [15] PARK G B, CHUNG Y H, GONG J H. GSK-3 β -mediated fatty acid synthesis enhances epithelial to mesenchymal transition of TLR4-activated colorectal cancer cells through regulation of TAp63[J]. *Int J Oncol*, 1994, 49(5): 51-52.
- [16] 李俊琴, 李华. 脂肪酸合成酶在肿瘤 EMT 中作用机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8): 1948-1951.
- [17] GIULINO-ROTH L, VAN BESIEN H J, DALTON T, et al. Inhibition of Hsp90 suppresses PI3K/AKT/mTOR signaling and has antitumor activity in Burkitt lymphoma[J]. *Cancer Ther*, 16(9): 1-12.
- [18] LI D, WEI X, MA M, et al. FFJ-3 inhibits PKM2 protein expression via the PI3K/Akt signaling pathway and activates the mitochondrial apoptosis signaling pathway in human cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(4): 2607-2614.
- [19] CAMPA D, MCKAY J, SINILNIKOVA O, et al. Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(3): 565-574.
- [20] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase regulates estrogen receptor- α signaling in breast cancer cell[J]. *Oncogenesis*, 1994, 6(2): 51-52.
- [21] 曹钟, 黄鹏, 钟佳良, 等. FAS 在子宫内膜样腺癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2011, 20(5): 465-471.
- [22] LI J, LUO J, XU H, et al. Fatty acid synthase promoter: characterization, and transcriptional regulation by sterol regulatory element binding protein-1 in goat mammary epithelial cells[J]. *Gene*, 2015, 561(1): 157-164.
- [23] 诸海燕, 金经纬, 陈志文, 等. FAS 和 HER-2/neu 蛋白在卵巢上皮性癌组织中的表达及其相关性研究[J]. *浙江医学*, 2011, 33(9): 1278-1281.
- [24] LI N, BU X, TIAN X. Fatty acid synthase regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells via HER2-PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(6): 864-870.
- [25] KUMAR-SINHA C, IGNATOSKI K W, LIPPMAN M E, et al. Transcriptome analysis of HER2 reveals a molecular connection to fatty acid synthesis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1): 132-139.
- [26] 梁颖莉, 熊威斌, 李余发, 等. 肿瘤细胞中 HER2 与脂肪酸合成酶的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(6): 614-617.
- [27] FIORENTINO M, ZADRA G, PALESCANDOLO E, et al. Overexpression of fatty acid synthase is associated with palmitoylation of Wnt1 and cytoplasmic stabilization of beta-catenin in prostate cancer[J]. *Lab Invest*, 2008, 88(12): 1340-1348.
- [28] VENTURA R, MORDEC K, WASZCZUK J, et al. Inhibi-

- tion of de novo palmitate synthesis by fatty acid synthase induces apoptosis in tumor cells by remodeling cell membranes, inhibiting signaling pathways, and reprogramming gene expression[J]. *Format: AbstractSend to EBioMedicine*, 2015, 2(8):808-824.
- [29] LI J, DONG L, WEI D. Fatty acid synthase mediates the epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. *nt J Biol Sci*, 1994, 10(2):51-52.
- [30] 苗常青, 许静, 王军, 等. 脂肪酸合成酶在胰腺癌细胞凋亡过程中的作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015 (6):770-774.
- [31] MAKOWSKI K, MIR J F, MERA P, et al. (-)-UB006: A new fatty acid synthase inhibitor and cytotoxic agent without anorexic side effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 5(131):207-221.
- [32] WANG Y, TIAN W X, MA X F. Inhibitory effects of onion (*Allium cepa* L.) extract on proliferation of cancer cells and adipocytes via inhibiting fatty acid synthase[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 1994, 13(11):51-52.
- [33] LEE K H, LEE M S, CHA E Y. Inhibitory effect of emodin on fatty acid synthase, colon cancer proliferation and apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2163-2173.
- (收稿日期:2018-12-24 修回日期:2019-02-16)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.040

生殖支原体与泌尿生殖道疾病的研究进展

黄秀荣 综述, 张群先 审校
(河池市人民医院检验科, 广西河池 547000)

关键词: 生殖支原体; 泌尿生殖道疾病; 沙眼衣原体

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)10-1444-04

生殖支原体(MG)属于柔膜体纲支原体目,是一种界于病毒及细菌之间,迄今为止发现的能自我复制的最小微生物,1995 年完成其基因序列测定,基因组长 580×10^3 ,共包含 482 个蛋白编码基因^[1]。MG 是人类发现的第 12 种支原体,在人的泌尿生殖道黏膜仅次于解脲支原体(UU)和人型支原体。随着检测技术的不断发展,MG 引起临床相关疾病的问题被广泛重视。《2009 年欧洲非淋菌性尿道炎治疗指南》已明确 MG 是非淋菌性尿道炎(NGU)的病因之一,《2010 年美国 CDC 宫颈炎的诊治指南》中也强调 MG 的致病作用。此外,盆腔炎性疾病(PID)、不孕不育、艾滋病、前列腺炎、附睾炎等也与 MG 感染有密切关系。本文主要从 MG 在泌尿生殖道的致病机制、所致的相关疾病及主要检测手段等方面进行综述。

1 MG 的流行病学特征

MG 是除沙眼衣原体(CT)外最常见的性传播病原体,主要由性接触传播,少数可由母婴传播或间接接触传播。MG 感染率呈逐年上升趋势,但在国内,由于检测技术的限制,MG 一直处于被忽视的状态。MG 在不同人群中检出率差别较大,各地报道为 0.0%~47.5%^[2],可能和研究人群、社会经济条件、标本选取、检测技术等不同有关。PLECKO 等^[3]报道 MG 在健康人群中感染率为 1.0%~3.3%,在不育男性中感染率为 2%~5%,在性病高危人群中感染率为 2%~33%,在 NGU 患者中感染率为 13%~42%。女性性工作者(FSW)感染率较高,在发达国家一般女性 MG 的平均感染率为 1.3%,FSW 则为 15.9%;而在非洲 FSW 的 MG 平均感染率高达 38.0%;我国 FSW 的 MG 感染率约为 13.2%^[4]。

2 MG 的致病机制

2.1 黏附与侵入 MG 是近年来性传播疾病中的新星,随着聚合酶链反应(PCR)技术的不断发展,对其致病机制的研究有了很大的进展。MG 没有细胞壁,它的胞膜表面含有丰富的脂质相关膜蛋白(LAMPs),MG 通过 LAMPs 黏附到宿主的纤毛上皮细胞、CD4⁺T 细胞和巨噬细胞上,从而控制宿主细胞的自由运动和细胞分裂。另一方面,MG 黏附后可以通过受体介导的细胞内吞作用侵入细胞,定植在细胞内非常靠近核仁的膜结合滤泡中,逃逸人体的防御机制和抗菌药物的作用,使感染易转化为慢性;MG 的 LAMPs 还可以与宿主细胞内的凝集素发生凝集反应而使宿主细胞受损甚至死亡^[5];另外,侵入细胞的 MG 可以在细胞内进行 DNA 复制,利用它自身的核酸酶 MG-186 降解宿主细胞的核酸以利于自己生长。

2.2 细胞毒性作用 MG 对宿主细胞具有相关的毒性效应。LAMPs 通过与宿主细胞特定的 TOLL 样受体结合,诱导宿主细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF)- β 、TNF- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8 和 IL-10 等炎症因子^[6],引起细胞损伤,形态学上表现为胞质溶解和细胞器不可辨认等现象。另外支原体 LAMPs 能诱导淋巴细胞和单核细胞的通透性增加,腺苷三磷酸(ATP)被释放,释放的 ATP 与相应受体 P2X 结合,使细胞内的细胞凋亡相关蛋白活性增高,从而加速细胞凋亡或坏死。

2.3 抗原变异逃避宿主免疫反应 MG 的黏附蛋白(MgPa)不仅可以介导 MG 黏附于宿主上皮细胞,其本身也是一种主要的免疫原,能刺激机体产生强烈的免疫应答。而由 MgpB 基因编码的 MgPa 由于 MgpB