



抗菌肽 LL-37 胞内诱导表达机制的研究进展

张孟捷¹, 李晓飞², 李云露¹, 焦新安³, 黄金林^{1,2,3,4*}

1 扬州大学, 江苏省人兽共患病学重点实验室, 江苏 扬州 225009

2 江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

3 农业农村部农产品质量安全生物性危害因子(动物源)控制重点实验室, 江苏 扬州 225009

4 教育部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 江苏 扬州 225009

张孟捷, 李晓飞, 李云露, 焦新安, 黄金林. 抗菌肽 LL-37 胞内诱导表达机制的研究进展[J]. 微生物学报, 2024, 64(10): 3647-3655.

ZHANG Mengjie, LI Xiaofei, LI Yunlu, JIAO Xin'an, HUANG Jinlin. Research progress on the mechanism of intracellular-induced expression of antimicrobial peptide LL-37[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2024, 64(10): 3647-3655.

摘要: 先天免疫是免疫防御的第一道防线, 抗菌肽 LL-37 作为人体先天免疫的一部分, 在维持人体稳态中发挥重要作用, 具备直接杀菌和免疫调节两大功能。目前, 对 LL-37 的研究主要侧重于其功能本身, 而对其在体内的诱导表达知之甚少。然而, 这对深入探究人体免疫防御机制至关重要。因此, 本文简要综述了 LL-37 的合成过程与功能、诱导分泌的因素以及诱导表达的调控通路等方面的研究进展, 旨在为进一步揭示 LL-37 在人体内的调控通路及免疫防御功能提供新思路。

关键词: 抗菌肽 LL-37; 体内诱导; 调控通路

资助项目: 国家自然科学基金(32172939); 扬州大学兽医学学科特区学科交叉课题支持项目(yzuxk202003); 扬州市重点研发计划(社会发展)(YZ2022059); 山东省泰山产业领军人才项目(tscy20190113)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32172939), the Yangzhou University Interdisciplinary Research Foundation for Veterinary Medicine Discipline of Targeted Support (yzuxk202003), the Yangzhou Key Research and Development Program (Social Development)(YZ2022059), and the Taishan Industry Leading Talents Project in Shandong Province (tscy20190113).

*Corresponding author. Tel: +86-514-87971136, E-mail: jinlin@yzu.edu.cn

Received: 2024-04-16; Accepted: 2024-07-01; Published online: 2024-07-04

Research progress on the mechanism of intracellular-induced expression of antimicrobial peptide LL-37

ZHANG Mengjie¹, LI Xiaofei², LI Yunlu¹, JIAO Xin'an³, HUANG Jinlin^{1,2,3,4*}

1 Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

2 Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

3 Key Laboratory of Prevention and Control of Biological Hazard Factors (Animal Origin) for Agrifood Safety and Quality, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

4 Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-Product Safety, Ministry of Education, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

Abstract: Innate immunity constitutes the first line of immune defense. As a part of the body's innate immunity, the antimicrobial peptide LL-37 plays a crucial role in maintaining homeostasis, with two primary functions: direct antimicrobial activity and immunomodulation. Currently, research on LL-37 mainly focuses on its function, while its induced expression *in vivo* has rarely been studied. However, understanding the induced expression of LL-37 is essential for delving into the body's immune defense mechanisms. Therefore, this paper briefly reviewed the research progress on the synthesis and functions of LL-37, the factors inducing its secretion, and the regulatory pathways involved in its induced expression. The aim is to offer new insights into the regulatory pathways and immune defense functions of LL-37 in the human body.

Keywords: antimicrobial peptide LL-37; *in vivo* induction; regulatory pathways

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是自然界中几乎所有生命形式都会产生的一种物质,对宿主的先天免疫系统至关重要,可以保护机体免受各种微生物的感染^[1]。在哺乳动物体内,主要存在三类抗菌肽家族,即防御素(defensins)家族、组织蛋白酶抑制素(cathelicidin)家族和富含组氨酸蛋白(histatins)家族。在人体中,抗菌肽 LL-37 是目前发现的唯一的 cathelicidin 家族抗菌肽,在人体的先天免疫防御中发挥着重要的功能^[2]。LL-37 主要由巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞和上皮细胞表达,可被病原微生物及其细菌代谢产物等因素诱导表达,同时也受维生素 D₃ 等多种物质的调节^[3-4]。然而,目前的研究主要聚焦于 LL-37 自身的功能,对其诱导表达的分

子机制仍知之甚少。因此,本文主要综述 LL-37 的功能、诱导分泌的因素、诱导表达的调控通路等内容,旨在为进一步揭示 LL-37 在人体内的调控通路及免疫防御功能提供新思路。

1 LL-37 的结构和功能

1.1 LL-37 的生物合成

在人体内,存在一种位于 3 号染色体上长达 1 963 bp 的阳离子抗菌肽(cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP)基因。CAMP 基因编码一种无活性的前体蛋白,即全长为 170 个氨基酸的人阳离子抗菌蛋白 18 (human cationic antimicrobial protein-18, hCAP-18)。hCAP-18 由 4 个外显子组成:外显子 1 至 3 编码 N-端的信号序列和 cathelin

结构域, 而外显子 4 编码抗菌肽 LL-37; 其中, 信号肽和 cathelin 结构域分别由 30 个和 104 个氨基酸残基组成, 而 LL-37 则以其含有 37 个氨基酸残基且 N-端有 2 个亮氨酸而得名^[5]。在分泌过程中, hCAP-18 蛋白首先经内质网加工去除 N-端信号肽^[6], 由 19.3 kDa 变为 18 kDa。随后, 在蛋白酶(如蛋白酶-3、激肽释放酶 5)的作用下, 信号肽在细胞外被水解, 从而使其形成有活性的抗菌肽 LL-37 (图 1), 其表观分子量为 4.5 kDa^[7]。

1.2 LL-37 的功能

LL-37 具有多种功能, 主要包括直接的抑菌能力及对免疫系统的调节能力。作为天然免疫的效应者, 在早期研究中 LL-37 已显示出广谱的抗微生物活性, 包括革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌、真菌及某些病毒^[8-9]。它对细菌的杀伤原理主要是其带有阳离子的特性, 与阴离子的磷脂膜发生静电相互作用而结合并破坏细菌细胞膜, 导致细菌破裂、死亡, 从而达到抗菌效果^[10]。同时, LL-37 已被证明能够抑制某些真菌的生长, 包括曲霉菌、念珠菌、腐霉菌及毛癣菌等^[11]; 其通过破坏真菌细胞壁的完整性

改变膜通透性以及诱导真菌产生氧化应激甚至是抑制真菌细胞的周期进程等方式抵抗真菌感染。对于某些病毒如 HIV、LL-37 也具有一定的杀伤功能^[12]。同时, LL-37 可以通过调节免疫细胞的趋化以及诱导某些细胞因子的产生进一步增强人体的免疫防御能力^[13]。例如, LL-37 会诱导促炎因子白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的产生, 从而推动炎症的进程, 促使免疫细胞在炎症部位聚集^[14]。除上述作用外, LL-37 还可以通过刺激血管生成和再上皮化在伤口愈合中发挥作用^[15]。

2 LL-37 表达的诱导因素

LL-37 在先天免疫细胞, 如中性粒细胞、树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞等细胞中持续表达, 并以前体肽的形式存在。更重要的是, LL-37 通常在可能接触到病原微生物的细胞类型中被诱导表达, 如皮肤、肠道、呼吸道、眼表或生殖道的上皮细胞。这些部位受到病原体感染时会立即响应, 加工前体肽 hCAP-18 使其成为有抗菌功能的成熟 LL-37, 形成抵御感染的首要防线。同时, LL-37 的表达除了受到病原微生物的诱导外, 还会受到多种因素的影响, 包括微生物代谢产物、细胞因子以及营养素等。

2.1 病原微生物

研究证明人体内源性共生细菌并不会引起体内 LL-37 水平的上升, 只有当感染某些致病细菌时, 才会诱导相应的上皮细胞产生大量的 LL-37, 从而增强其抗菌活性, 形成防御致病菌入侵的第一道防线^[16]。因此, 细菌、病毒等病原微生物是诱导上皮细胞产生 LL-37 的最重要诱导因素。

研究报道牛结核分枝杆菌对 A549 (人肺腺癌细胞系) 的感染以浓度依赖以及时间依赖的方式上调 LL-37 mRNA 的表达, 并通过 Western

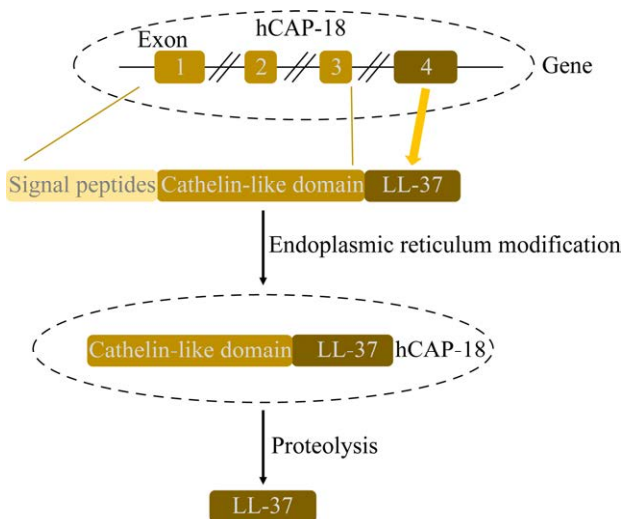


图 1 LL-37 合成流程图

Figure 1 LL-37 synthesis flowchart.

blotting 分析结核分枝杆菌刺激过的 A549 细胞的全细胞提取物,成功检测到了 LL-37 的存在^[17]。这有力地证明了牛结核分枝杆菌可诱导 A549 细胞中 LL-37 mRNA 和蛋白的表达。幽门螺杆菌也被证实可诱导结肠上皮细胞上调 LL-37 的表达^[18]。同时,本课题组前期利用空肠弯曲菌感染机体的研究表明,空肠弯曲菌诱导体内抗菌肽上调表达,并且随着感染时间的延长逐渐在先天免疫防御中取得优势表达^[19]。病原菌中能够诱导宿主抗菌肽表达的具体物质在多种病原体感染模型中有所阐述,在使用革兰氏阴性菌的细菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和革兰氏阳性菌的肽聚糖(peptidoglycans, PGN)感染大鼠脑膜细胞时,表现为 *rCRAMP* 上调表达(LL-37 在大鼠内的同源物),同时感染后的大鼠脑膜细胞培养上清具有抗菌效果^[20]。在人结肠上皮细胞中,病毒的双链 RNA 类似物聚肌胞苷酸[polyinosinic-polycytidylic acid, poly(I:C)]及 LPS 均可以诱导其分泌 LL-37^[21]。同时,金黄色葡萄球菌的脂蛋白通过激活 Toll 样受体 2 (Toll like receptor 2, TLR2)触发角膜中先天免疫反应,诱导角膜细胞 LL-37 等抗菌肽的表达^[22]。

与此同时,一些致病性细菌为了自我保护,会在侵入宿主上皮细胞时下调宿主 LL-37 的表达量。Bergman 等研究表明,附着并侵袭生殖道上皮细胞的淋病奈瑟菌会下调生殖道细胞中 LL-37 的表达(在肽和转录水平上均得到证实),这表明致病性奈瑟菌可能通过降低 LL-37 的表达而在女性生殖道中获得生存优势^[16]。此外,霍乱弧菌和产肠毒素大肠杆菌也通过分泌霍乱毒素和不稳定毒素等毒力蛋白,在体内、外抑制肠上皮细胞中 LL-37 等 AMPs 的表达^[23]。同时,志贺氏菌感染的患者活检中也同样观察到 LL-37 的转录抑制,而在口服丁酸盐后(一种结肠细胞的 LL-37 诱导剂)可以通过恢复抗菌肽的

表达来部分缓解志贺氏菌感染的症状^[24]。

综上所述,人体(宿主)免疫系统上调 LL-37 的表达,以清除入侵的病原体。另一方面,病原微生物下调 LL-37 表达是其发展出的免疫逃逸策略,不同的病原体有不同的免疫逃逸策略。此外,不同微生物对 LL-37 的诱导能力可能存在差异,这可能与它们的菌群特性有关。

2.2 微生物代谢产物

除了微生物的直接刺激外,肠道中一些微生物的天然代谢产物也会诱导 LL-37 的分泌。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,是来源于结肠中未消化的膳食纤维的细菌发酵产物^[25]。它们影响肠道内液体的吸收、结肠细胞的代谢以及黏膜炎症等生理活动^[26]。其中,丁酸盐已被证明是结肠上皮细胞 LL-37 的诱导剂^[27]。SCFAs 诱导 LL-37 表达以增强肠道黏膜的免疫防御功能,这种作用有助于维持肠道内菌群的平衡,防止有害菌的过度生长,同时也有助于调节免疫系统的平衡,减少炎症反应。

2.3 细胞因子

细胞因子是一类由免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞等)和某些非免疫细胞(内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)经刺激而合成、分泌的具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子通过调控细胞免疫应答反应诱导 LL-37 的表达。例如,IL-4 和 IL-13 可诱导分化的气道上皮细胞中 LL-37 mRNA 的表达以及 LL-37 蛋白的释放^[28]。当病原微生物感染细胞时,细胞因子可能充当着“中介”的作用,进一步诱导 LL-37 等抗菌肽的表达。例如,IL-27 被证明可以由艰难梭菌诱导,从而上调表达结肠上皮细胞中 LL-37 的分泌^[29]。因此,细胞因子在人体内 LL-37 的诱导表达中发挥着重要作用,通过不同途径参与着免疫调控。

2.4 营养素

人体内的一些营养素, 包括维生素、微量元素、蛋白质等^[30], 可以调控 LL-37 的分泌。其中, 维生素 D₃ 和锌是研究较为成熟的营养素。这提示我们可以通过合理的饮食搭配和营养素摄入, 促进人体分泌 LL-37, 从而增强机体免疫功能。

2.4.1 维生素

在人体抗菌肽 *CAMP* 基因的转录起始位点上游 503 bp 处, 存在保守的维生素 D 反应元件 (vitamin D responsive element, VDRE) 序列^[31-32]。1,25-二羟基维生素 D₃ [1,25(OH)₂ VD₃] 是维生素 D₃ 在体内的活性形式, 它可以激活位于 *CAMP* 启动子上的 VDRE, 从而诱导体内多种细胞类型中 *CAMP* 的表达^[33-35]。Schauber 等研究表明, 1,25(OH)₂ VD₃ 也可通过减弱促炎细胞因子和趋化因子的产生, 进一步上调人抗菌肽 LL-37 的表达^[36]。此外, 维生素 A 和维生素 C 也可能对 LL-37 的表达产生一定影响, 但具体机制尚需进一步挖掘。

2.4.2 微量元素

微量元素作为体内激素或维生素的组成成分和重要活性部分, 在体内代谢、免疫调节中发挥着不可或缺的作用。它们诱导抗菌肽的分泌以增强天然免疫能力, 维持人体内环境的稳态。其中, 锌作为一种被广泛研究的微量元素, 已被证实可直接影响 LL-37 的基因转录和翻译过程, 调节其表达水平^[37]。此外, 锌还可以影响免疫细胞的活性, 间接影响 LL-37 分泌。微量元素可能通过影响细胞内信号通路、基因转录和翻译等途径, 调节 LL-37 的表达和分泌, 从而对人体的免疫防御功能产生影响。

3 调控 LL-37 分泌的信号通路

LL-37 在细胞内受到诱导因素刺激后, 首先引起 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、NOD

样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 等模式识别受体的胞内结构域与信号转导接头的结合, 导致下游信号通路 [如核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 等] 的激活, 最终诱导 LL-37 的表达。

3.1 模式识别受体 (PRRs)

模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs) 是一类可以直接识别病原体表面特定分子结构的生物大分子受体。通过对配体的识别和结合, PRRs 可以产生非特异性的抗感染、抗肿瘤和其他免疫保护作用。在 LL-37 的诱导表达中, 主要涉及到 TLRs 和 NLRs 两种 PRRs, 其中 TLRs 占主导地位。

3.1.1 TLRs

TLRs 是膜结合 PRRs 家族, 位于细胞表面或内体膜上^[38]。它们能够识别病原体并调节与先天免疫相关的基因转录以引发免疫反应。TLRs 可感知多种微生物成分, 例如: TLR4 主要识别 LPS、TLR2 识别肽聚糖和脂肽、TLR5 识别鞭毛蛋白、TLR9 识别微生物 DNA 等^[39]。研究表明, TLRs 在诱导 LL-37 表达的过程中起着重要作用, 其中 TLR2 和 TLR4 是两个主要的参与者^[40]。在 TLRs 识别并结合外部毒力因子后, TLRs 的胞质结构域就会招募信号转导接头髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、Toll/白介素-1 受体相关蛋白 (Toll/interleukin-1 receptor related protein, TIRAP)、运输关联膜蛋白 (translocation associated membrane protein, TRAM) 和 β -干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF), 参与 NF- κ B、MAPK、I 型干扰素等信号通路, 并最终导致 *CAMP* 基因的转录^[41]。

3.1.2 NLRs

NLRs 是一类存在于细胞质中的 PRRs, 主

要包括 NLRA、NLRB、NLRC 以及 NLRP 等多种亚族, 其中核苷酸结合寡聚化结构域 1 (nucleotide binding oligomerization domain containing 1, NOD1)和 NOD2 属于 NLRB 亚族, 也是研究较为广泛的 NLRs^[42]。NOD1 识别革兰氏阴性细菌的胞壁肽, 而 NOD2 主要识别细菌肽聚糖中的胞壁酰二肽^[43]。与 TLRs 类似, NLRs 也能直接诱导先天免疫应答基因的转录。Pashenkov 等研究发现, NOD1 在烟曲霉对人角膜细胞先天免疫和炎症反应中发挥着重要作用, 在敲除 NOD1 后, 烟曲霉触发的 NOD1 下游信号效应物 RIP2 和 NF- κ B p65 的表达减弱, 同时 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子的分泌也随之降低; 更重要的是, NOD1 缺失后人角膜细胞中抗菌肽 hBD2 和 LL-37 的表达明显下调^[44], 这就表明 NLRs 在 LL-37 的诱导表达中也起着一定作用。然而, 目前关于通过 NLRs 诱导 LL-37 表达的研究较少, 具体的诱导机制仍需进一步探索。

3.2 信号转导通路

微生物的相关分子触发相应的 PRRs 后, 会引发一系列细胞内信号级联反应, 主要包括 NF- κ B 和 MAPKs 通路。这些通路的激活进一步调节 *CAMP* 基因的转录, 从而影响抗菌肽 LL-37 的分泌表达^[45]。

3.2.1 NF- κ B 信号转导通路

CAMP 基因的诱导通常受 NF- κ B 信号通路的调节, 该信号通路的激活取决于 NF- κ B 抑制因子 I κ B α 的降解^[46]。在受到激活后, I κ B α 蛋白分解并释放 NF- κ B 进入细胞核, NF- κ B 与靶基因的启动子区域结合, 最终诱导这些基因的转录和翻译^[46]。多项研究表明, *CAMP* 基因的启动子含有多个 NF- κ B 结合位点。同时, 在 *CRAMP* (小鼠中 *CAMP* 类似物)基因的-282 位鉴定到 NF- κ B 的结合位点; 因此, NF- κ B 在 LL-37 的诱导中

至关重要^[47]。例如, LPS 可以通过 NF- κ B 依赖性方式诱导结肠上皮细胞分泌 LL-37^[21]。另外, 黄芪多糖(*astragalus membranaceus polysaccharides*, APS)的处理可以诱导人气道上皮细胞中 I κ B α 的显著降解, 从而导致 NF- κ B 核转位以及 LL-37 基因的转录和翻译^[48]。

3.2.2 MAPK 信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导级联通路是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者, 其调节转录因子和相关酶的活性, 参与细胞增殖、分化及凋亡的调节, 并与炎症、肿瘤等多种疾病的发生密切相关^[49]。目前, 已在哺乳动物细胞中鉴定出了 3 种不同的 MAPKs 途径: 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)途径, c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)途径^[50]。

研究表明 MAPKs 通路的激活与 LL-37 的诱导表达相关。例如, 艰难梭菌诱导 IL-27 的产生, IL-27 进一步激活 JAK 激酶(janus kinase, JAK)、p38 MAPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路来调节 LL-37 的分泌^[51]; 牛分枝杆菌卡介苗通过激活 ERK1/2 和 p38 MAPK, 在 A549 细胞中是一种有效的 LL-37 诱导途径^[17]。同时, Zhao 等研究发现, APS 处理提高了 HBE16 细胞中 p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化, 进而诱导 LL-37 的表达^[47]。这些研究表明, MAPKs 信号转导通路在 LL-37 诱导表达的过程中承担着不同程度的调控作用。

4 展望

近年来, 关于 LL-37 在人体内诱导表达机制的研究取得了一些进展。多项研究已证明, TLRs

及其下游的 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路作为 LL-37 诱导表达的重要调控路径, 在其中发挥着关键作用。然而, 目前对其诱导表达机制的理解仍存在许多不足和待解决的问题。

首先, 现有的 LL-37 诱导表达信号通路的研究数据相对陈旧且匮乏, 目前只有 TLRs 有充分的实证研究支持。尽管 NLRs 也与其诱导表达有关, 但相关的数据支持仍然不足。以往的传统研究方法如小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 基因敲除技术、凝胶迁徙技术 (electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 以及染色质免疫沉淀法 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 等技术为研究 *CAMP* 转录调控以及 LL-37 的分泌表达提供了主要手段与途径; 而随着单细胞测序等新兴技术的发展及应用, 有望更深入挖掘相关调控通路, 以完善 LL-37 胞内诱导表达机制的框架体系。其次, 关于 LL-37 诱导因素的研究也存在明显不足。例如, 某些病原微生物能够上调 LL-37 的表达, 而另一些则具有负调控效应, 导致这种现象的具体差异尚无明确的解释。此外, 由于 LL-37 在不同细胞类型中的诱导表达具有组织特异性, 目前尚未找到普遍的规律或理论体系。综上所述, LL-37 胞内诱导表达机制的研究领域仍有巨大的发展前景和空间。相信在不久的将来, 会有更多研究人员加入这一领域, 共同揭示抗菌肽 LL-37 胞内诱导表达机制的奥秘。

参考文献

- [1] LAZZARO BP, ZASLOFF M, ROLFF J. Antimicrobial peptides: application informed by evolution[J]. *Science*, 2020, 368(6490): eaau5480.
- [2] LU F, ZHU Y, ZHANG G, LIU Z. Renovation as innovation: repurposing human antibacterial peptide LL-37 for cancer therapy[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 944147.
- [3] PARK K, ELIAS PM, ODA Y, MACKENZIE D, MAURO T, HOLLERAN WM, UCHIDA Y. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(39): 34121-34130.
- [4] van der DOES AM, BERGMAN P, AGERBERTH B, LINDBOM L. Induction of the human cathelicidin LL-37 as a novel treatment against bacterial infections[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2012, 92(4): 735-742.
- [5] CHEN JL, ZHAI ZY, LONG HR, YANG GM, DENG BC, DENG JP. Inducible expression of defensins and cathelicidins by nutrients and associated regulatory mechanisms[J]. *Peptides*, 2020, 123: 170177.
- [6] MYLONAS A, HAWERKAMP HC, WANG Y, CHEN J, MESSINA F, DEMARIA O, MELLER S, HOMEY B, DI DOMIZIO J, MAZZOLAI L, HOVNANIAN A, GILLIET M, CONRAD C. Type I IFNs link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in *Rosacea*[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4): e151846.
- [7] BANDURSKA K, BERDOWSKA A, BARCZYŃSKA-FELUSIAK R, KRUPA P. Unique features of human cathelicidin LL-37[J]. *BioFactors* (Oxford, England), 2015, 41(5): 289-300.
- [8] SHAI Y, MAKOVITZKY A, AVRAHAMI D. Host defense peptides and lipopeptides: modes of action and potential candidates for the treatment of bacterial and fungal infections[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2006, 7(6): 479-486.
- [9] ALAGARASU K, PATIL PS, SHIL P, SEERVI M, KAKADE MB, TILLU H, SALUNKE A. *In-vitro* effect of human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 on dengue virus type 2[J]. *Peptides*, 2017, 92: 23-30.
- [10] WANG GS. Structures of human host defense cathelicidin LL-37 and its smallest antimicrobial peptide KR-12 in lipid micelles[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(47): 32637-32643.
- [11] MEMARIANI M, MEMARIANI H. Antifungal properties of cathelicidin LL-37: current knowledge and future research directions[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2023, 40(1): 34.
- [12] VERA-CRUZ A, TANPHAICHITR N, ANGEL JB. Antimicrobial peptide, LL-37, and its potential As an anti-HIV agent[J]. *Clinical and Investigative Medicine Medecine Clinique et Experimentale*, 2021, 44(3): E64-E71.
- [13] WONG JH, YE XJ, NG TB. Cathelicidins: peptides with antimicrobial, immunomodulatory, anti-inflammatory, angiogenic, anticancer and pro-cancer activities[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2013, 14(6): 504-514.

- [14] ZUYDERDUYN S, NINABER DK, HIEMSTRA PS, RABE KF. The antimicrobial peptide LL-37 enhances IL-8 release by human airway smooth muscle cells[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117(6): 1328-1335.
- [15] SIGURDARDOTTIR SL, THORLEIFSDOTTIR RH, GUZMAN AM, GUDMUNDSSON GH, VALDIMARSSON H, JOHNSTON A. The anti-microbial peptide LL-37 modulates immune responses in the palatine tonsils where it is exclusively expressed by neutrophils and a subset of dendritic cells[J]. *Clinical Immunology*, 2012, 142(2): 139-149.
- [16] BERGMAN P, JOHANSSON L, ASP V, PLANT L, GUDMUNDSSON GH, JONSSON AB, AGERBERTH B. *Neisseria gonorrhoeae* downregulates expression of the human antimicrobial peptide LL-37[J]. *Cellular Microbiology*, 2005, 7(7): 1009-1017.
- [17] MÉNDEZ-SAMPERIO P, MIRANDA E, TREJO A. Expression and secretion of cathelicidin LL-37 in human epithelial cells after infection by *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin[J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15(9): 1450-1455.
- [18] HASE K, MURAKAMI M, IIMURA M, COLE SP, HORIBE Y, OHTAKE T, OBONYO M, GALLO RL, ECKMANN L, KAGNOFF MF. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1613-1625.
- [19] 商宇伟. 空肠弯曲菌感染仔猪模型的建立及动物体内诱导基因的筛选[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2014.
SHANG YW. Establishment of a rabbit model infected by *Campylobacter jejuni* and screening of inducible genes in animals[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2014 (in Chinese).
- [20] BRANDENBURG LO, VAROGA D, NICOLAEVA N, LEIB SL, PODSCHUN R, WRUCK CJ, WILMS H, LUCIUS R, PUFE T. Expression and regulation of antimicrobial peptide rCRAMP after bacterial infection in primary rat meningeal cells[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2009, 217(1/2): 55-64.
- [21] KUSAKA S, NISHIDA A, TAKAHASHI K, BAMBA S, YASUI H, KAWAHARA M, INATOMI O, SUGIMOTO M, ANDOH A. Expression of human cathelicidin peptide LL-37 in inflammatory bowel disease[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2017, 191(1): 96-106.
- [22] LI Q, KUMAR A, GUI JF, YU FS X. *Staphylococcus aureus* lipoproteins trigger human corneal epithelial innate response through toll-like receptor-2[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2008, 44(5): 426-434.
- [23] MOTYKA NI, STEWART SR, PORRETTA CP, HOLLIFIELD IE, BAUER DL, BITOUN JP. Enterotoxigenic *Escherichia coli* enterotoxins regulate epithelial to immune relay of IL-33 and IL-1Ra cytokines[J]. *Infection and Immunity*, 2022, 90(3): e0063721.
- [24] XU D, LIAO C, XIAO J, FANG K, ZHANG W, YUAN W, LU W. Human enteric defensin 5 promotes *Shigella* infection of macrophages[J]. *Infection and Immunity*, 2019, 88(1): e00769-19.
- [25] LIU PY, WANG YB, YANG G, ZHANG QH, MENG LB, XIN Y, JIANG X. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 165: 105420.
- [26] ZENG H, UMAR S, RUST B, LAZAROVA D, BORDONARO M. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(5): E1214.
- [27] SCHAUBER J, SVANHOLM C, TERMÉN S, IFFLAND K, MENZEL T, SCHEPPACH W, MELCHER R, AGERBERTH B, LÜHRS H, GUDMUNDSSON GH. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways[J]. *Gut*, 2003, 52(5): 735-741.
- [28] ZUYDERDUYN S, NINABER DK, SCHRUMPF JA, van STERKENBURG MA, VERHOOSSEL RM, PRINS FA, van WETERING S, RABE KF, HIEMSTRA PS. IL-4 and IL-13 exposure during mucociliary differentiation of bronchial epithelial cells increases antimicrobial activity and expression of antimicrobial peptides[J]. *Respiratory Research*, 2011, 12(1): 59.
- [29] CAO J, WANG D, XU F, GONG Y, WANG H, SONG Z, LI D, ZHANG H, LI D, ZHANG L, XIA Y, XU H, LAI X, LIN S, ZHANG X, REN G, DAI Y, YIN Y. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2014, 6(1): 120-140.
- [30] MORIO KA, STERNOWSKI RH, BROGDEN KA. Induction of endogenous antimicrobial peptides to prevent or treat oral infection and inflammation[J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2023, 12(2): 361.
- [31] WHITE JH. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 284.

- [32] ISMAILOVA A, WHITE JH. Vitamin D, infections and immunity[J]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2022, 23(2): 265-277.
- [33] KHOO AL, CHAI LYA, KOENEN HJPM, OOSTING M, STEINMEYER A, ZUEGEL U, JOOSTEN I, NETEA MG, van der VEN AJAM. Vitamin D3 down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production[J]. *Cytokine*, 2011, 55(2): 294-300.
- [34] LOWRY MB, GUO CX, BORREGAARD N, GOMBART AF. Regulation of the human cathelicidin antimicrobial peptide gene by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in primary immune cells[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 143: 183-191.
- [35] LEE WJ, CHA HW, SOHN MY, LEE SJ, KIM DW. Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes[J]. *Archives of Dermatological Research*, 2012, 304(8): 627-632.
- [36] SCHAUBER J, DORSCHNER RA, YAMASAKI K, BROUHA B, GALLO RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli[J]. *Immunology*, 2006, 118(4): 509-519.
- [37] OHASHI W, HARA T, TAKAGISHI T, HASE K, FUKADA T. Maintenance of intestinal epithelial homeostasis by zinc transporters[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2019, 64(9): 2404-2415.
- [38] CHEN F, ZOU L, WILLIAMS B, CHAO W. Targeting toll-like receptors in sepsis: from bench to clinical trials[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2021, 35(15): 1324-1339.
- [39] ODENDALL C, KAGAN JC. Host-encoded sensors of bacteria: our windows into the microbial world[J]. *Microbiology Spectrum*, 2019, 7(3): 10.1128/microbiolspec.BAI-0011-2019.
- [40] HÖPFINGER A, KARRASCH T, SCHÄFFLER A, SCHMID A. Regulation of CAMP (cathelicidin antimicrobial peptide) expression in adipocytes by TLR 2 and 4[J]. *Innate immunity*. 2021;27(2):184-191.
- [41] ZHANG Y, BHARATHI V, DOKOSHI T, DE ANDA J, URSERY LT, KULKARNI NN, NAKAMURA Y, CHEN J, LUO EWC, WANG L, XU H, COADY A, ZURICH R, LEE MW, MATSUI T, LEE H, CHAN LC, SCHEPMOES AA, LIPTON MS, ZHAO R, et al. Viral afterlife: SARS-CoV-2 as a reservoir of immunomimetic peptides that reassemble into proinflammatory supramolecular complexes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(6): e2300644120.
- [42] TING JP, LOVERING RC, ALNEMRI ES, BERTIN J, BOSS JM, DAVIS BK, FLAVELL RA, GIRARDIN SE, GODZIK A, HARTON JA, HOFFMAN HM, HUGOT JP, INOHARA N, MACKENZIE A, MALTAIS LJ, NUNEZ G, OGURA Y, OTTEN LA, PHILPOTT D, REED JC, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature[J]. *Immunity*, 2008, 28(3): 285-287.
- [43] TRINDADE BC, CHEN GY. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases[J]. *Immunological Reviews*, 2020, 297(1): 139-161.
- [44] PASHENKOV MV, MURUGINA NE, BUDIKHINA AS, PINEGIN BV. Synergistic interactions between NOD receptors and TLRs: Mechanisms and clinical implications[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019, 105(4): 669-680.
- [45] PETKOVIC M, MOURITZEN MV, MOJSOSKA B, JENSSEN H. Immunomodulatory properties of host defence peptides in skin wound healing[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 952.
- [46] LI G, DOMENICO J, JIA Y, LUCAS JJ, GELFAND EW. NF-kappaB-dependent induction of cathelicidin-related antimicrobial peptide in murine mast cells by lipopolysaccharide[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2009, 150(2): 122-132.
- [47] PESTONJAMASP VK, HUTTNER KH, GALLO RL. Processing site and gene structure for the murine antimicrobial peptide CRAMP[J]. *Peptides*, 2001, 22(10): 1643-1650.
- [48] ZHAO L, TAN S, ZHANG H, LIU P, TAN YZ, LI JC, JIA D, SHEN XF. *Astragalus* polysaccharides exerts anti-infective activity by inducing human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in respiratory epithelial cells[J]. *Phytotherapy Research*, 2018, 32(8): 1521-1529.
- [49] BARBOSA R, ACEVEDO LA, MARMORSTEIN R. The MEK/ERK network as a therapeutic target in human cancer[J]. *Molecular Cancer Research*, 2021, 19(3): 361-374.
- [50] NANDI I, AROETI B. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and enteric bacterial pathogens: a complex interplay[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 11905.
- [51] XU B, WU X, GONG Y, CAO J. IL-27 induces LL-37/CRAMP expression from intestinal epithelial cells: implications for immunotherapy of *Clostridioides difficile* infection[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1968258.