

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.007

25 羟维生素 D3 与抗菌肽在反复上呼吸道感染中的作用研究及相关性分析*

罗光燕^{1,2}, 杨小琼³, 张芸³, 王孝芸², 袁谢芳², 王星², 李国平^{2,3,Δ}

(1. 西南医科大学卫生科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院炎症与变态反应实验室, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学附属医院呼吸内科, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨 25 羟维生素 D3 与抗菌肽在反复上呼吸道感染中的作用。**方法** 选择连续 3 年就诊的上呼吸道感染患者, 其中, 1 年上呼吸道感染次数大于或等于 2 次患者 46 例, 男 20 例, 女 26 例, 平均(32.35±9.10)岁; 选择 15 例人作为对照组, 平均(31.35±10.20)岁, 对照组在年龄上与上呼吸道感染患者差异无统计学意义($P>0.05$)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测外周血血清中 25 羟维生素 D3 水平和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平并做相关性分析。用人气道上皮细胞株分析 25 羟维生素 D3 对抗菌肽 LL-37 水平影响。**结果** 反复上呼吸道感染患者外周血血清 25 羟维生素 D3 水平低于对照组($P<0.05$), 并且反复上呼吸道感染患者诱导痰上清液人抗菌肽 LL-37 水平低于对照组($P<0.05$)。上呼吸道感染平均次数与上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 呈负相关($r=-0.54, P<0.05$), 上呼吸道感染平均次数与诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈负相关($r=-0.65, P<0.05$), 上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈正相关($r=0.59, P<0.05$)。体外细胞实验显示 1, 25 羟维生素 D3 能上调上皮细胞抗菌肽 LL-37 表达。**结论** 25 羟维生素 D3 的缺乏可能是上呼吸道感染反复感染抗菌肽 LL-37 的表达下调的重要原因。

[关键词] 反复上呼吸道感染; 25 羟维生素 D3; 抗菌肽 LL-37**[中图分类号]** R562.2+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)29-4053-03

The role and correlation analysis between 25-hydroxy vitamin D3 and human cathelicidin in recurrent upper respiratory infection*

Luo Guangyan^{1,2}, Yang Xiaoqiong³, Zhang Yun³, Wang Xiaoyun², Yuan Xiefang², Wang Xing², Li Guoping^{2,3,Δ}

(1. Hygiene Section, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Inflammation & Allergic Diseases Research Unit, First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of Respiratory, First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** 25-hydroxy vitamin D3 as a key innate immune signaling, which can promote the expression of antimicrobial peptide LL-37. This study was to explore the role of 25-hydroxy vitamin D3 and LL-37 in the recurrent upper respiratory tract infection. **Methods** The patients with upper respiratory tract infection in our department for three consecutive years were selected. The prevalence frequencies of 46 patients with upper respiratory tract infection were greater than or equal to two times one year (20 male patients and 26 female patients). The average age was (32.35±9.10) years old. 15 cases of healthy people were regards as a control group, and the average age was (31.35±10.20) years old. The age was no significant difference between the patient with upper respiratory tract infection and control group($P>0.05$). The level of 25-hydroxy vitamin D3 and human antimicrobial peptide LL-37 in peripheral blood serum and supernatant of induced sputum were detected with ELISA. The correlation analysis was done with SPSS software. The effect of 25 hydroxy vitamin D3 on the level of LL-37 in the antimicrobial peptide were analyzed by human airway epithelial cell line. **Results** The levels of 25-hydroxy vitamin D3 from peripheral blood serum in patients with upper respiratory tract infection were significantly lower than the healthy control group($P<0.05$). The levels of LL-37 in patients with upper respiratory tract infection were significantly decreased, compared with healthy control group($P<0.05$). The prevalence frequencies of upper respiratory tract infection were negatively correlated with the levels of 25-hydroxy vitamin D3($r=-0.54, P<0.05$), and prevalence frequencies of upper respiratory tract infection were also negatively associated with levels of antimicrobial peptide LL-37($r=-0.65, P<0.05$). The levels of 25-hydroxy vitamin D3 were positively correlated with levels of antimicrobial peptide LL-37($r=0.59, P<0.05$). In vitro cell experiments showed that 25-hydroxy vitamin D3 upregulated the expression of LL-37 in cells. **Conclusion** 25-hydroxy vitamin D3 deficiency may down-regulate antimicrobial peptide LL-37 in recurrent upper respiratory tract infection.

[Key words] recurrent upper respiratory tract infection; 25-dihydroxy vitamin D3; LL-37

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170032)。 作者简介: 罗光燕(1968—), 主治医师, 本科, 主要从事呼吸疾病基础与临床研究。

Δ 通讯作者, Tel: 18982791605; E-mail: lzlgp@163.com。

上呼吸道感染是常见疾病呼吸系统疾病,其常见病原微生物多为鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒,肠病毒和呼吸道合胞病毒等,细菌感染多继发于病毒感染。研究表明血清 25 羟维生素 D3 缺乏与反复呼吸道感染有关,25 羟维生素 D3 水平与肺部感染和肺功能下降存在明显相关性^[1]。维生素 D3 补充能有效减少上呼吸道感染反复发生。新生儿 25 羟维生素 D3 缺乏明显增加上呼吸道感染次数和风险,孕妇补充 25 羟维生素 D3 有助于减低反复上呼吸道感染风险^[2]。呼吸道感染发生同样与肺部固有免疫有关,已有研究表明抗菌肽 LL-37 是固有免疫的重要效应分子^[3]。25 羟维生素 D3 通过维生素 D 受体调节固有免疫,促进抗菌肽 LL-37 的表达,从而增强机体的抗感染能力。25 羟维生素 D3 能诱导抗菌肽表达,然而在上呼吸道反复感染中,维生素 D 与 LL-37 的相关性仍不明确^[4-7]。故笔者通过分析上呼吸道反复感染患者外周血清中 25 羟维生素 D3 水平和诱导痰上清液人抗菌肽 LL-37 水平,分析其相关性,以探讨 25 羟维生素 D3、LL-37 之间相关性和上呼吸道反复感染之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共收集 2011 年 6 月至 2014 年 1 月在西南医科大学卫生科就诊上呼吸道感染患者 1 988 例,男 896 例,女 1 092 例,平均(35.24±10.88)岁,均为选取连续 3 年在本科就诊的上呼吸道感染患者。其中,1 年上呼吸道感染次数大于或等于 2 次患者 46 例(感染组),男 20 例,女 26 例,平均(32.35±9.10)岁。上呼吸道感染诊断标准:(1)起病急,并伴有发热、咳嗽、流鼻涕、鼻塞,喷嚏等症状;(2)体格检查仅发现咽部充血和或扁桃体肿大;(3)外周血白细胞计数及分类正常或偏低、或偏高。选取 15 例健康人作为对照组,男 7 例,女 8 例,平均(31.35±10.20)岁。对照组在年龄与上呼吸道感染患者差异无统计学意义($P>0.05$)。全部上呼吸道感染组患者均不伴有其他免疫功能受影响的疾病。

1.2 方法

1.2.1 反复呼吸道感染次数 根据患者近 3 年发生上呼吸道感染次数,取平均值统计。

1.2.2 标本收集与处理 抽取空腹静脉血,分离血清,−70℃保存;用 4%氯化钠溶液雾化吸入 5~10 min,痰液收集于无菌容器中,保存于 4℃冰箱。在 1 h 内处理,加入 4 倍重量的 0.1%二硫苏糖醇(DTT),置于 37℃水箱 5 min,吹打致黏液完全溶解,2 500 r/min 离心 10 min,上清液置于−70℃保存。

1.2.3 细胞实验 选取人气管上皮细胞株(16 HBE,本实验室保存),加入含 10%胎牛血清的 DMEM/F12 培养基,在 37℃和 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养,更换为无血清 DMEM/F12 培养基。分别用磷酸盐缓冲液(PBS),25 羟维生素 D3(10 nmol/L)刺激细胞 24 h 后收集细胞进行检测。实验均重复 3 次。对照组用 25 羟维生素 D3 抑制剂-伊曲康唑预处理 2 h 后,用 25 羟维生素 D3(10 nmol/L)刺激细胞。

1.2.4 细胞蛋白和总 RNA 的提取及浓度测定 刺激细胞 24 h 后,弃去培养基,无菌 PBS 洗涤细胞 2 次,用细胞刮收集细胞于无菌 EP 管中,用细胞裂解液或 RNA 提取试剂盒(RNafast200 试剂盒),按照说明书提取蛋白和 RNA。

1.2.5 酶联免疫吸附测定(ELISA) 采用 ELISA 检测外周血清中 25 羟维生素 D3 水平,人抗菌肽 LL-37 水平,25 羟

维生素 D3 ELISA 试剂盒购于德国 IBL 公司,人抗菌肽 ELISA 试剂盒购于美国 RD 公司。实验方法参照说明书。

1.2.6 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测细胞 LL-37 的 mRNA 水平 LL-37 引物上游为:5'-GTC ACC AGA GGA TTG TGA CTT CAA-3',下游引物为 5'-TTG AGG GTC ACT GTC CCC ATA-3'。内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)上游引物为:5'-GGA GTC AAC GGA TTT GGT CGT A-3';下游为 5'-GCA ACA ATA TCC ACT TTA CCA GAG TTA A-3'。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。用鸟类成髓细胞瘤病毒逆转录酶(AMV-RT)使用 oligo dT 引物扩增 cDNA,LL-37 引物和 GAPDH 引物完成 PCR 实验,GAPDH 作为内参照。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。用皮尔逊积差相关系数分析 25 羟维生素 D3,抗菌肽 LL-37 和反复上呼吸道感染的相关性,以及 25 羟维生素 D3 和抗菌肽 LL-37 之间的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 25 羟维生素 D3 和抗菌肽 LL-37 水平比较 外周血清 25 羟维生素 D3 水平位为(39.94±10.20)ng/mL,对照组为(65.60±9.20)ng/mL,反复上呼吸道感染患者外周 25 羟维生素 D3 水平位低于对照组($P<0.05$)。反复上呼吸道感染患者诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平为(8.90±0.54)μg/mL,对照组为(30.12±0.98)μg/mL,反复上呼吸道感染患者诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组外周血 25 羟维生素 D3 和抗菌肽 LL-37 水平比较

项目	对照组($n=15$)	感染组($n=46$)
性别(男/女, n/n)	7/8	20/26
年龄($\bar{x} \pm s$,年)	21.35±3.20	22.35±2.10
25 羟维生素 D3($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	65.60±9.20	39.94±10.20
LL-37($\bar{x} \pm s$,μg/mL)	30.12±0.98	8.90±0.54

2.2 感染组外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平与反复上呼吸道感染的相关性分析 46 例连续 3 年在本科就诊的上呼吸道感染患者,3 年内上呼吸道感染总次数除以 3 为 3 年内上呼吸道感染平均次数,上呼吸道感染平均次数与上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 呈负相关($r=-0.54$, $P<0.05$);上呼吸道感染平均次数与诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈负相关($r=-0.65$, $P<0.05$),见图 1。

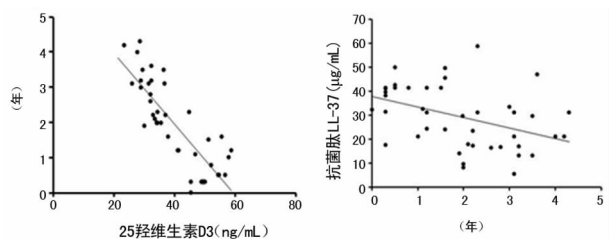


图 1 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平与反复上呼吸道感染相关性分析

2.3 感染组外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平相关性分析 反复上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平相关性分析 ($r=0.59, P<0.05$), 表明反复上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈正相关, 见图 2。

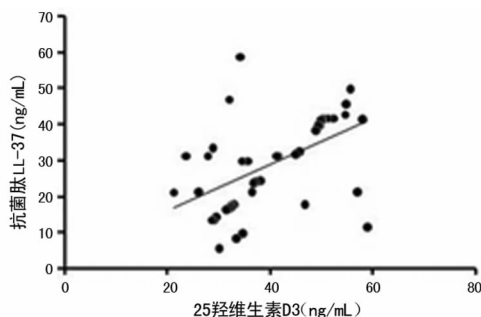


图 2 外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平相关性分析

2.4 25 羟维生素 D3 上调抗菌肽 LL-37 的表达 为进一步分析 25 羟维生素 D3 对抗菌肽 LL-37 表达影响, 选取气道上皮细胞株 16 HBE, 用 25 羟维生素 D3 刺激人支气管上皮细胞后, 收集细胞提取总 RNA 经逆转录, 通过 ELISA 测定 LL-37 蛋白浓度和 RT-PCR 检测 LL-37 的 mRNA 表达。与 PBS 相比, 25 羟维生素 D3 能显著增加 LL-37 蛋白浓度 ($P<0.05$), 同时能增加 LL-37 mRNA 水平 ($P<0.05$), 而 25 羟维生素 D3 抑制剂能降低 25 羟维生素 D3 诱导的 LL-37 蛋白浓度和 LL-37 mRNA 水平。

3 讨论

反复上呼吸道感染是常见疾病呼吸系统疾病, 病因复杂, 其临床特点为反复上呼吸道感染, 病程较长, 缺乏特殊的治疗方法。近年研究表明, 呼吸道反复感染与维生素 D 缺乏有明显相关性^[1]。抗菌肽 LL-37 作为维生素 D 受体信号通路的下游分子, 其在机体抗感染方面的作用得到了格外关注, 然而抗菌肽 LL-37 在上呼吸道反复感染中的作用尚不明确^[8-9]。本研究比较了呼吸道反复感染患者和健康人群 25 羟维生素 D3 与抗菌肽 LL-37 的水平, 并分析了反复上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平与反复上呼吸道感染的相关性。结果显示, 反复上呼吸道感染患者外周血清 25 羟维生素 D3 水平显著低于对照组, 上呼吸道感染平均次数与上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 呈负相关, 表明血清 25 羟维生素 D3 缺乏可能与反复呼吸道感染有关, 进一步验证了血清 25 羟维生素 D3 在抗感染中的作用。

抗菌肽 LL-37 在肠道、气道、皮肤等处表达形成抵抗细菌的第 1 道防线^[10]。其表达调控具有复杂的机制, 且在不同的细胞类型和环境里其表达受到不同的调控, 维生素 D 受体直接调节抗菌肽表达, 25 羟维生素 D3 显著上调骨髓细胞抗菌肽表达^[10-12]。已有研究表明, 抗菌肽 LL-37 作为固有免疫的效应分子和执行分子, 特别是在炎症和受伤的部位其表达受促炎细胞因子, 细胞因子, 细菌产物等一系列刺激因素的上调^[13]。研究发现反复上呼吸道感染患者诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平显著低于对照组, 上呼吸道感染平均次数与诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈负相关。本研究结果提示, 上呼吸道反

复感染导致的抗菌肽 LL-37 水平显著降低可能是患者反复呼吸道感染的重要因素。

此外, 已有研究表明, 维生素 D 的活性形式 25 羟维生素 D3 是抗菌肽的潜在诱导因子, 其可通过与维生素 D 受体结合, 促进抗菌肽的表达^[14-15]。而本研究结果显示, 反复上呼吸道感染患者外周血 25 羟维生素 D3 和诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平呈正相关, 表明 25 羟维生素 D3 的缺乏引起抗菌肽 LL-37 的水平降低。25 羟维生素 D3 缺乏引起的上呼吸道反复感染患者, 25 羟维生素 D3 缺乏降低维生素 D-维生素 D 受体信号通路促进抗菌肽 LL-37 的表达。同时通过细胞实验进一步分析表明 25 羟维生素 D3 能上调抗菌肽 LL-37 表达。

本研究揭示了血清 25 羟维生素 D3 缺乏与反复呼吸道感染之间的联系。同时, 本研究发现在上呼吸道反复感染中, 25 羟维生素 D3 的缺乏是抗菌肽 LL-37 的表达下调的直接原因。然而, 上呼吸道反复感染患者诱导痰上清液抗菌肽 LL-37 水平显著升高的机制需进一步研究。

参考文献

- [1] Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections; the vitamin D hypothesis[J]. *Allergy*, 2012, 67(1): 10-17.
- [2] Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(6): e1513-1520.
- [3] 田万红, 喻钢. 抗菌肽 LL-37 功能研究综述[J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(10): 1890-1896.
- [4] Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) [J]. *J Cyst Fibros*, 2007, 6(6): 403-410.
- [5] Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 2909-2912.
- [6] Schrupf JA, van Sterkenburg MA, Verhoosel RM, et al. Interleukin 13 exposure enhances vitamin D-mediated expression of the human cathelicidin antimicrobial peptide 18/LL-37 in bronchial epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(12): 4485-4494.
- [7] Heilborn JD, Weber G, Gronberg A, et al. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo[J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(4): 332-338.
- [8] Zhang C, Zhao L, Ma L, et al. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 182-188.
- [9] Sato E, Imafuku S, Ishii K, et al. Vitamin D-dependent cathelicidin inhibits *Mycobacterium marinum* infection in human monocytic cells[J]. *J Dermatol* (下转第 4058 页)

TGF- β 的刺激下合成增多并促使其在细胞外基质中沉积,加速肺纤维化的发展,而 PSS 等风湿类疾病存在 TGF- β /Smad 信号通路的激活。本研究中各组血清 TGF- β 1 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 PSS+ILD 组高于单纯 PSS 组,而 PSS+ILD 组和单纯 PSS 组均低于对照组,提示 TGF- β 1 水平的降低在 PSS 的发生、发展中起着重要作用,而 TGF- β 1 与肺纤维化的发生密切相关,因此, PSS+ILD 组 TGF- β 1 水平比单纯 PSS 组高,但仍低于对照组。本研究中, PSS 患者血清 NF- κ B 和 TGF- β 1 水平与病程、CRP、IgA、IgG、IgM 各指标间均无相关性,提示二者与 PSS 相关指标间无明显相关性。

综上所述, NF- κ B 和 TGF- β 1 水平的变化在 PSS 伴肺间质病变过程中发挥重要作用,监测二者的水平变化可能对 PSS 伴间质性肺病的诊断具有重要的意义,但二者变化与 PSS 伴间质性肺病的病情严重程度的相关性还有待于更进一步研究。

参考文献

- [1] Nordmark G, Wang C, Vasaitis L, et al. Association of genes in the NF- κ B pathway with antibody-positive primary Sjogren's syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(5):447-454.
- [2] Zhang L, Mo H, Zhu M, et al. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6):1403-1407.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11):766-772.
- [4] 石宇红,周润华,莫汉有,等. 145 例原发性干燥综合征肺间质病变的危险因素分析 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(11):1111-1113.
- [5] Chen W, Lin J, Cao H, et al. Local and systemic IKK ϵ and NF- κ B signaling associated with sjogren's syndrome immunopathogenesis [J]. *J Immunol Res*, 2015 (2015):534648.
- [6] Krug LT, Torres-González E, Qin Q, et al. Inhibition of NF- κ B signaling reduces virus load and gammaherpesvirus-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2):608-621.
- [7] Zong C, Zhang X, Xie Y, et al. Transforming growth fac-

tor- β inhibits IQ motif containing guanosine triphosphatase activating protein 1 expression in lung fibroblasts via the nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):442-448.

- [8] Kawanami T, Sawaki T, Sakai T, et al. Skewed production of IL-6 and TGF β by cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e45689.
- [9] Hall BE, Zheng C, Swaim WD, et al. Conditional overexpression of TGF-beta1 disrupts mouse salivary gland development and function [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(4):543-555.
- [10] Mieliauskaitė D, Venalis P, Dumalakiene I, et al. Relationship between serum levels of TGF-beta1 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(4):356-358.
- [11] 张晓,林莉,张光峰. 肿瘤坏死因子及转化生长因子在肺间质病变发病机制中的作用 [J]. *中华风湿病杂志*, 2010(14):13-16.
- [12] Zhang G, Xu T, Zhang H, et al. Randomized control multi-center clinical study of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(45):3641-3645.
- [13] Calisti R. Interstitial lung disease in a female worker sensitized to epoxy resins; a case report submitted for discussion [J]. *Med Lav*, 2016, 107(1):71-73.
- [14] Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, et al. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 32(4):296-304.
- [15] Salvatore M, Henschke CI, Yip R, et al. JOURNAL CLUB: evidence of interstitial lung disease on Low-Dose chest CT images; prevalence, patterns, and progression [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(3):487-494.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-04-14)

(上接第 4055 页)

- Sci, 2013, 70(3):166-172.
- [10] Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, et al. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide [J]. *Cell Immunol*, 2012, 280(1):22-35.
- [11] Park K, Elias PM, Oda Y, et al. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(39):34121-34130.
- [12] Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated

in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 [J]. *FASEB J*, 2005, 19(9):1067-1077.

- [13] Bucki R, Leszczynska K, Namiot A, et al. Cathelicidin LL-37; a multitask antimicrobial peptide [J]. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2010, 58(1):15-25.
- [14] Adams JS, Liu PT, Chun R, et al. Vitamin D in defense of the human immune response [J]. *Ann N Y A Sci*, 2007(1117):94-105.
- [15] Nijnik A, Hancock RE. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications [J]. *Cur Opin Hematol*, 2009, 16(1):41-47.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-04-13)