

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190809.1049.016.html>(2019-08-09)

人类抗菌肽 CAMP 及其活性产物 LL-37 在疾病发生发展中的作用*

司 佳^{1,2}, 陈 羲^{1,2} 综述, 邹先琼^{1,2,3△} 审校

(1. 桂林医学院生物技术学院, 广西桂林 541100; 2. 桂林医学院基础医学院, 广西桂林 541100;

3. 桂林医学院附属口腔医院, 广西桂林 541004)

[摘要] 人类抗菌肽 CAMP 及其活性产物 LL-37(CAMP/LL-37)具有广谱的抗菌作用,也具有免疫调节、损伤修复的作用,在细胞增殖、侵袭、调节细胞周期及凋亡等方面也发挥了重要的生理功能。本文主要阐述了 CAMP/LL-37 在感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病发生发展中的作用及机制,并对该领域的研究趋势进行了展望。

[关键词] 内源性抗菌多肽类物质;LL-37;传染病;自身免疫疾病;肿瘤

[中图分类号] R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4090-03

The role of human cathelicidin antimicrobial peptide and its active product LL-37

in the occurrence and development of diseases*

SI Jia^{1,2}, CHEN Xi^{1,2}, ZOU Xianqiong^{1,2,3△}

(1. College of Biotechnology, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541100, China;

2. Department of Basic Medical Sciences, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541100, China;

3. Affiliated Stomatological Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541004, China)

[Abstract] Human cathelicidin antibacterial peptide (CAMP) and its active product LL-37 (CAMP/LL-37) have a broad-spectrum antibacterial effect, and also have immunoregulatory and damage repair effects. It also plays an important physiological role in cell proliferation, invasion, regulation of cell cycle and apoptosis. This article mainly describes the role and mechanism of CAMP/LL-37 in the occurrence and development of infectious diseases, autoimmune diseases, tumors, etc., and forecasts the research trends in this field.

[Key words] cathelicidins; LL-37; communicable diseases; autoimmune diseases; neoplasms

人类抗菌肽 CAMP (cathelicidin antimicrobial peptide) 基因定位于染色体的 3p21.3 上^[1]。CAMP 基因由 4 个外显子和 3 个内含子组成,且 4 个外显子均参与编码蛋白^[1]。抗菌肽 CAMP 基因编码一个由 170 个氨基酸残基构成的小分子蛋白 hCAP18。hCAP18 在蛋白酶 3 等的作用下,释放出 C 端含有 37 个氨基酸的小肽,即 LL-37,LL-37 具有广谱的抗菌作用^[1-2]。

CAMP 主要在皮肤、胃肠道、泌尿生殖道等多种黏膜上皮细胞及免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞和肥大细胞等中表达^[1-3]。CAMP 及其活性产物 LL-37 (CAMP/LL-37)不仅具有广谱的抗菌活性,而且具有调控免疫细胞趋化及分化、炎性反应的发生、炎性细胞损伤修复、肿瘤细胞的增殖及迁移、诱导上皮细胞凋亡等作用^[1-3]。

1 CAMP/LL-37 在感染性疾病发生发展中的作用

慢性肠道感染性疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎等,与肠道微生物菌群感染及机体免疫失调有关^[4-7]。LL-37 通过改变细胞因子应答和炎症细胞的趋化作用促进克罗恩病和溃疡性结肠炎的炎症进程^[4]。在克罗恩病患者的结肠和回肠组织中 CAMP/LL-37 的表达没有改变,但是在检测出细菌 DNA 的克罗恩病患者的外周血中性粒细胞中抗菌肽 CAMP 的 mRNA 和蛋白表达水平显著上调^[4]。通过给克罗恩病患者补充维生素 D 能显著提高患者外周血中性粒细胞中的 LL-37 水平,从而缓解其症状^[5]。将编码鼠抗菌肽 CRAMP(人类抗菌肽 CAMP 直系同源蛋白)的质粒注射到由硫酸葡聚糖钠诱导结肠炎的鼠直肠中,可以恢复结肠厚度及改善结肠黏膜状态^[6]。已有的研究表明,LL-37 可直接上调黏蛋白(mucin,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760490);广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198239)。 作者简介:司佳(1992—),在读硕士研究生,主要从事黏膜免疫研究。 △ 通信作者,E-mail:xianqiongrou2009@yahoo.com。

MUC)、MUC2 的表达,并激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路来刺激黏液的合成及黏膜的修复^[6-7]。

LL-37 在呼吸道感染性疾病的发生发展中发挥了重要作用^[8]。研究表明,血清高水平的 LL-37 可能会加重支气管炎患者的严重程度^[8]。此外,感染结核分枝杆菌的患者血清 LL-37 水平显著增高^[8]。

尿道感染是人体常见的细菌感染性疾病之一,由于患者免疫机制障碍可能使病菌进入尿道进而逆行至肾脏,最终导致尿道感染的发生^[9]。研究发现,与健康儿童相比,患有膀胱炎或肾盂肾炎的儿童尿液中 LL-37 水平明显增加^[10]。一般认为,LL-37 可诱导不同类型细胞的凋亡,且尿道上皮细胞的快速凋亡可能是诱导炎症早期发展的关键所在^[11]。

LL-37 在成纤维细胞应答牙龈卟啉单胞菌组成的复合物中有抑制作用,能刺激 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs),TLRs 启动细胞内的信号级联引发宿主炎症反应^[12]。在由牙龈卟啉单胞菌引起的炎症反应中,LL-37 以旁分泌的方式发挥免疫抑制效应^[12]。在慢性牙周炎患者龈沟液中 LL-37 的表达水平上调,可能通过增加前列腺素 E2 的产生促进牙周炎的发展^[12]。

银屑病(俗称牛皮癣)是一种免疫细胞介导的,与链球菌等病原菌微生物感染有关的炎症性皮肤病^[13]。CAMP/LL-37 在银屑病发生过程中表达上调,并能激活机体自身免疫系统的应答,使皮肤抗菌屏障受损最终导致银屑病的发生^[13]。LL-37 在角质细胞中有抗凋亡效应,能促进皮肤角质层细胞增生^[14]。在远离银屑病损伤的皮肤细胞处,LL-37 与人自身 DNA 结合形成复合物,这些复合物通过 TLR9 被浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)识别,随后活化的 pDCs 分泌大量的 α 干扰素激活 T 细胞,从而促进疾病的发生发展^[15]。在银屑病皮损处,细胞质 DNA 受体黑色素瘤缺乏因子(absent in melanoma-2, AIM2)的表达和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的分泌显著增高。同时,大量的细胞质 DNA 在银屑病破损处的角质化细胞中被检测到,此时 LL-37 结合细胞质 DNA 中和促炎活性,并不引起 AIM2 活化,并使 IL-1 β 的分泌受到抑制^[15]。LL-37 通过激活 G 蛋白偶联信号通路及 p38 MAPK 信号通路诱导 IL-36 γ ,随后与 IL-36 γ 一起经过 p38、c-Jun 氨基末端激酶(JNK) MAPK 和核因子- κ B(NF- κ B)通路增加趋化因子的产生,这些趋化因子进而参与炎症反应^[16]。通过损伤角质层屏障,异常表达紧密连接(tight junction, TJ)蛋白,LL-37 可以调节 TJ 蛋白的功能,进而选择性地上调一些 TJ 蛋

白的表达,使这些 TJ 蛋白渗进角质层细胞,加速疾病的进程^[17]。

2 CAMP/LL-37 在自身免疫性疾病发生发展中的作用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种由免疫复合物沉积而引起的自身免疫性疾病。在 SLE 患者中,LL-37 通过中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)来调节免疫复合物的形成^[18]。LL-37 可使 NETs 的效应减弱,防止免疫复合物的降解。SLE 患者的 pDCs 中,抗双链 DNA 抗体、DNA 及 LL-37 的结合能刺激 TLR9,诱发 I 型干扰素的产生。LL-37 自身抗体有助于免疫复合物的形成,这些自身抗体能诱导 NETs 从而形成炎症循环^[18]。LL-37 诱导巨噬细胞的炎症反应也是 SLE 发生的原因之一。重组及 NETs 来源的 LL-37 刺激炎性小体活化,促使细胞分泌 IL-1 β 及 IL-18,从而更进一步诱导 NETs,导致疾病恶化^[18]。

类风湿性关节炎是一种因免疫功能异常而导致的自身免疫性疾病,LL-37 在类风湿性关节炎患者中表达显著上调^[19]。研究发现 LL-37 可以诱导成骨细胞的细胞毒性及渗透性,从而减少类风湿性关节炎患者骨连接的形成^[20]。

3 CAMP/LL-37 在肿瘤发生发展中的作用

近年来,研究发现 CAMP/LL-37 在肿瘤的发生发展中也发挥了重要的作用。CAMP/LL-37 在不同的组织中表现出促进或抑制肿瘤两种不同的作用^[21]。目前认为,CAMP/LL-37 在卵巢癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、恶性黑色素瘤及皮肤鳞状细胞癌中具有促进肿瘤发生发展的效应;而 CAMP/LL-37 在结肠癌、胃癌、恶性血液病和口腔鳞癌中则表现出抑制肿瘤发生发展的作用^[21]。迄今,CAMP/LL-37 在不同肿瘤发生发展中的作用及机制已被多次报道^[21]。

4 CAMP/LL-37 在其他疾病发生发展中的作用

心血管疾病与血管内皮功能障碍有着重大的关系,血管内皮具有调节血管运动、白细胞黏附及转运等多种作用,而 LL-37 能够调节血管内皮功能^[22]。近年有研究提示,LL-37 可通过降低激酶血清肌酐(Src)和氨酸-苏氨酸激酶(Akt)(Ser473)的磷酸化水平,抑制固定在纤维蛋白原上的血小板的扩散并降低血小板选择素 P 的表达,从而抑制血栓的形成,表明 LL-37 参与了血管内皮中抗血栓的进程^[23]。

LL-37 与哮喘的发生发展有密不可分的关系^[24]。分子机制上,LL-37 通过激活嗜酸性粒细胞与支气管上皮细胞的相互作用加剧哮喘的进程^[24]。

LL-37 也可能是一种 β -淀粉样蛋白的伴侣分子,

能抑制原纤维的组装,进而影响到阿尔兹海默病的起始和进程^[25]。

5 展 望

综上所述,近年来,CAMP/LL-37 在感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、心血管、哮喘、阿尔兹海默病等疾病发生发展中的作用均有报道^[5,7-10,12-13,18,21-25]。随着研究的不断深入,预计会发现 CAMP/LL-37 与更多疾病的发生发展相关。由于 CAMP/LL-37 在疾病发生发展中发挥的重要作用,可能成为诊断及治疗这些疾病的靶点^[1-3,5,7-10,12-13,18,21-25],但 CAMP/LL-37 在这些疾病发生中的具体作用机制尚不完全清楚,需要进一步深入研究。可以预计,应用新的技术如微 RNA(micro-RNA)技术、动物模型等研究 CAMP/LL-37 在疾病发生发展中的作用及其机制将成为研究的热点。此外,将 CAMP/LL-37 用于诊断及治疗目的的应用研究也会逐渐增多。

参考文献

- [1] XHINDOLI D, PACOR S, BENINCASA M, et al. The human cathelicidin LL-37--A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(3):546-566.
- [2] FABISIAK A, MURAWSKA N, FICHNA J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(4):802-808.
- [3] CHIEOSILAPATHAM P, IKEDA S, OGAWA H, et al. Tissue-specific regulation of innate immune responses by human cathelicidin LL-37[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(10):1079-1091.
- [4] GUTIERREZ A, HOLLER E, ZAPATER P, et al. Antimicrobial peptide response to blood translocation of bacterial DNA in Crohn's disease is affected by NOD2/CARD15 genotype[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(8):1641-1650.
- [5] RAFTERY T, MARTINEAU A R, GREILLER C L, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomised double-blind placebo-controlled study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(3):294-302.
- [6] TAI E K, WU W K, WANG X J, et al. Intrarectal administration of mCRAMP-encoding plasmid reverses exacerbated colitis in Cnlp(-/-) mice[J]. *Gene Ther*, 2013, 20(2):187-193.
- [7] TAI E K, WONG H P, LAM E K, et al. Cathelicidin stimulates colonic mucus synthesis by up-regulating MUC1 and MUC2 expression through a mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1):251-258.
- [8] MAJEWSKI K, ZELECHOWSKA P, BRZEZINSKA-BIASZCZYK E. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases[J]. *Clin Invest Med*, 2017, 40(1):E34-39.
- [9] BABIKIR I H, ABUGROUN E A, BILAL N E, et al. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections[J]. *Bmc Infect Dis*, 2018, 18(1):17.
- [10] NIELSEN K L, DYNESEN P, LARSEN P, et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated Escherichia coli urinary tract infections[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(4):1572-1578.
- [11] LEE W Y, SAVAGE J R, ZHANG J, et al. Prevention of anti-microbial peptide LL-37-Induced apoptosis and ATP release in the urinary bladder by a modified glycosaminoglycan[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77854.
- [12] LI S, SCHMALZ G, SCHMIDT J, et al. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: a systematic review[J]. *J Periodont Res*, 2018, 53(2):145-155.
- [13] LANDE R, BOTTI E, JANDUS C, et al. Corrigendum: the antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5621.
- [14] HWANG Y J, JUNG H J, KIM M J, et al. Serum Levels of LL-37 and inflammatory cytokines in plaque and guttate psoriasis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:268257.
- [15] CHAMORRO C I, WEBER G, GRÖNBERG A, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(4):937-944.
- [16] LI N, YAMASAKI K, SAITO R, et al. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36 γ induction in human epidermal keratinocytes[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10):5140-5148.
- [17] AKIYAMA T, NIYONSABA F, KIATSURAYANON C, et al. The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function [J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(6):739-753.
- [18] LANDE R, GANGULY D, FACCHINETTI V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(73):73ra19.
- [19] MATSUMOTO T, KANEKO T, SETO M, et al. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14(2):186-192.

- flight on the immune system[M]//PATHAK Y, DOS SANTOS M, ZEA L. Handbook of space pharmaceuticals [M/OL]. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, Cham, 2018. (2018-01-01) [2019-03-21]. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50909-9>.
- [15] NEWTON A C. Protein kinase C: perfectly balanced[J]. *Crit Rev Biochem Molecular*, 2018, 53(2): 208-230.
- [16] DANIELA G, JESSICA P, MARKUS W, et al. The impact of microgravity-based proteomics research[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2014, 11(4): 465-476.
- [17] WANG C, LUO H, ZHU L, et al. Microgravity inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression in macrophage cells[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 91-98.
- [18] WANG C, CHEN H, LUO H, et al. Microgravity activates p38 MAPK-C/EBP β pathway to regulate the expression of arginase and inflammatory cytokines in macrophages[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(5): 303-311.
- [19] LAMBETH J D, NEISH A S. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 119-145.
- [20] BRUNGS S, KOLANUS W, HEMMERSBACH R. Syk phosphorylation—a gravisensitive step in macrophage signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13(1): 9.
- [21] BONHAM K S. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33(1): 257-290.
- [22] WUEST S L, RICHARD S, KOPP S, et al. Simulated microgravity: critical review on the use of random positioning machines for mammalian cell culture[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-8.
- [23] FOKKELMAN M, BALCIOGLU H E, KLIP J E, et al. Cellular adhesion screen identifies critical modulators of focal adhesion dynamics, cellular traction forces and cell migration behaviour[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31707.
- [24] ARFAT Y, XIAO W, IFTIKHAR S, et al. Physiological effects of microgravity on bone cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(6): 569-579.
- [25] BLABER E A, DVOROCHKIN N, TORRES M L, et al. Mechanical unloading of bone in microgravity reduces mesenchymal and hematopoietic stem cell-mediated tissue regeneration[J]. *Stem Cell Res*, 2014, 13(2): 181-201.
- [26] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 1-17.
- [27] SAMBANDAM Y, BLANCHARD J J, DAUGHTRIDGE G, et al. Microarray profile of gene expression during osteoclast differentiation in modelled microgravity[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(5): 1179-1187.
- [28] SAMBANDAM Y, BAIRD K L, STROEBEL M, et al. Microgravity induction of TRAIL expression in preosteoclast cells enhances osteoclast differentiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25143.
- [29] GRIMM D, GROSSE J, WEHLAND M, et al. The impact of microgravity on bone in humans[J]. *Bone*, 2016, 87: 44-56.

(收稿日期: 2019-02-10 修回日期: 2019-05-12)

(上接第 4092 页)

- [20] ANDERS E, DAHL S, SVENSSON D, et al. LL-37-induced human osteoblast cytotoxicity and permeability occurs independently of cellular LL-37 uptake through clathrin-mediated endocytosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 280-285.
- [21] CHEN X, ZOU X, QI G, et al. Roles and mechanisms of human cathelicidin LL-37 in cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 1060-1073.
- [22] FAVERO G, PAGANELLI C, BUFFOLI B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2): 801896.
- [23] SU W, CHEN Y, WANG C, et al. Human cathelicidin LL-37 inhibits platelet aggregation and thrombosis via Src/PI3K/Akt signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 283-289.
- [24] JIAO D, WONG CK, TSANG M S, et al. Activation of eosinophils interacting with bronchial epithelial cells by antimicrobial peptide LL-37: implications in allergic asthma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1848.
- [25] DE LORENZI E, CHIARI M, COLOMBO R, et al. Evidence that the human innate immune peptide LL-37 may be a binding partner of amyloid- β and inhibitor of fibril assembly[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(4): 1213-1226.

(收稿日期: 2018-11-19 修回日期: 2019-03-02)