

LL-37 诱导人鼻黏膜上皮细胞凋亡的潜在机制研究

王思懿, 鄢存坤, 陈学, 牟成金, 潘武

四川省人民医院, 四川 成都 610101

摘要: **目的** 研究抗菌肽 LL-37 对人鼻黏膜上皮细胞凋亡的影响,并探讨其潜在的作用机制。 **方法** 体外培养人鼻黏膜上皮细胞,用不同浓度的 LL-37 处理细胞后,CCK-8 法鼻黏膜上皮细胞增殖情况,流式细胞术检测细胞凋亡情况,Western blot 检测细胞中凋亡相关蛋白活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(cleaved caspase-3)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9(cleaved caspase-9)和 Bax 蛋白表达水平,ELISA 法检测细胞培养上清中细胞炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的分泌量。 **结果** 与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组细胞比,添加 LL-37 能够抑制鼻黏膜上皮细胞增殖,且呈浓度依赖性,诱导鼻黏膜上皮细胞发生凋亡,上调鼻黏膜上皮细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 蛋白的表达,有效降低鼻黏膜上皮细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌,差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** LL-37 能够在体外抑制鼻黏膜上皮细胞增殖,诱导细胞凋亡,其可能的作用机制与上调 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 蛋白水平,促进细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌有关。

关键词: LL-37; 鼻黏膜上皮细胞; 凋亡; 作用机制

中图分类号: R765.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2019)06-0682-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.06.012

Potential mechanism of LL-37-induced apoptosis in human nasal epithelial cells

WANG Si-yi, YAN Cun-kun, CHEN Xue, MOU Cheng-jin, PAN Wu

Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610101, China

Abstract: **Objective** To study the effect of antimicrobial peptide LL-37 on apoptosis of human nasal epithelial cells, and to explore its potential mechanism. **Methods** Human nasal mucosa epithelial cells were cultured *in vitro*. After treatment with different concentration of LL-37, the proliferation of nasal mucosa epithelial cells was detected by CCK-8 method, and the apoptosis of the cells by flow cytometry. Western blot was used to detect the expression levels of apoptosis-related proteins, including activated cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme 3 (cleaved caspase-3), activated cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme 9 (cleaved caspase-9) and Bax protein. ELISA was employed to detect the secretion of cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8). **Results** Compared with the 0 $\mu\text{g/ml}$ group,

基金项目: 四川省科技厅科研课题 (2015SZ0070)

作者简介: 王思懿 (1983-), 女, 四川绵阳人, 本科学历, 主治医师, 研究方向: 头颈耳鼻喉科。

- [3] 高立冬, 王仁禹, 徐明珠, 等. 湖南省 1995 年碘缺乏病病情监测结果分析[J]. 实用预防医学, 1995, 3(4): 216-217.
- [4] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 碘缺乏病病区划分 GB 16005-2009 [S]. 北京: 中国标准化出版社, 2009: 1-2.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 中国国家标准化管理委员会. 水源性高碘地区和高碘病区的划分 GB/T 19380-2016 [S]. 北京: 中国标准化出版社, 2016: 1-2.
- [6] 杨秋保. 郴州地区地方病分布与地质环境关系初探[J]. 地质与勘探, 2005, 41(增刊): 152-154.
- [7] 吕粉琴, 郭六六, 王小会, 等. 2017 年甘肃省平凉市生活饮用水水碘含量调查结果分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(2): 136-138.
- [8] 朱明胜, 黄周珠, 周淑娟, 等. 三亚市 2017 年居民饮用水水碘含量监测[J]. 中国热带医学, 2018, 18(5): 477-479, 483.
- [9] 张进国, 张保宗, 唐术玲, 等. 2012 年河北省易县居民饮用水水碘含量调查[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(6): 671-674.
- [10] 陈杰, 桂生, 陈大灵, 等. 沿海地区居民饮用水水碘含量调查报告[J]. 江苏预防医学, 2004, 15(1): 44-45.
- [11] 姬康媚, 张小燕, 阮烨. 甘肃省武威市居民饮用水水碘含量和分布[J]. 疾病预防控制通报, 2018, 33(1): 69-71.
- [12] 陆群, 樊雯婧, 李家涛, 等. 合肥市 8~10 岁儿童营养现状调查分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2011, 26(5): 348-350.
- [13] 郭爱华, 袁伦, 王玮, 等. 2014 年北京市西城区居民户碘盐 3 类重点人群尿碘监测结果分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(6): 730-731.
- [14] 申红梅. 中国碘缺乏病防治达到消除标准后面临的问题与挑战[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(1): 5-7.
- [15] 申红梅. 我国碘缺乏病监测体系的建立及其主要作用[J]. 中华地方病杂志, 2014, 33(3): 237-239.
- [16] 李文凤, 刘忠慧, 崔玉山, 等. 天津市碘缺乏病健康教育干预效果评价[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(6): 611-614.
- [17] 刘守军. 坚持科学补碘是我国碘缺乏病防治工作的长期任务[J]. 中国地方病学杂志, 2008, 27(3): 237.

收稿日期: 2018-08-29

LL-37 could inhibit the proliferation of nasal epithelial cells in a concentration-dependent manner, induce the apoptosis of nasal epithelial cells, up-regulate the expression levels of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9 and Bax protein in nasal epithelial cells, and effectively reduce the secretion of TNF- α , IL-6 and IL-8 in nasal epithelial cells, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** LL-37 can inhibit the proliferation of nasal epithelial cells *in vitro* and induce the apoptosis of the cells. The possible mechanism of action may be related to up-regulating cleaved caspase-3, cleaved caspase-9 and Bax protein expression levels and promoting the secretion of TNF- α , IL-6 and IL-8.

Key words: LL-37; nasal epithelial cell; apoptosis; mechanism

药物为目前治疗鼻部炎症性疾病的首选方法,但药物长期应用存在易产生耐药性和耐药失效等缺点,极大降低鼻部炎症性疾病的预后^[1]。随着研究的不断深入,发现调控鼻黏膜免疫功能成为治疗鼻部炎症性疾病的最有效方法,可避免长期药物治疗缺点。人源抗菌肽 LL-37 是迄今在人体中发现的抗菌肽 cathelicidin 家族中的唯一成员,可调节非免疫细胞和免疫细胞释放细胞因子,具有调节炎症反应功能,此外发现对细胞因子调节功能^[2]。本实验体外分离培养人鼻黏膜上皮细胞,并采用不同浓度的 LL-37 处理,研究 LL-37 对人鼻黏膜上皮细胞增殖凋亡的调控作用并研究其可能机制,为 LL-37 治疗鼻窦炎提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料 标本来源于四川省人民医院耳鼻咽喉科行手术治疗的鼻中隔偏曲患者的钩突组织,纳入标准:(1)病例经病理检查确认;(2)患者及家属知情同意本研究并签署知情同意书;(3)患者无急性呼吸道炎症、无慢性鼻-鼻窦炎、无变态反应性疾病;(4)近两个月内未使用激素类及抑制细胞生长的相关药物。主要试剂:LL-37(重庆,华鼎药业),批号:030905;胎牛血清、DMEM/F-12 培养基(美国,Cibco);胶原酶、胰蛋白酶(美国,Sigma);青霉素、链霉素(杭州,四季青);CCK-8 试剂盒(上海,翊圣生物);Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒(江苏,凯基生物);BCA 蛋白定量试剂盒(上海,碧云天);ECL 化学发光底物(上海,炎熙生物);TNF- α 、IL-6、IL-8 ELISA 检测试剂盒(上海,酶联生物);cleaved caspase-3 单抗、cleaved caspase-9 单抗、Bax 单抗和二抗(美国,Epitomics)。

1.2 鼻黏膜上皮细胞培养和处理 人鼻黏膜上皮细胞培养方法参照文献^[3]并做适当调整,取出标本剪成组织小块,消化后用滤网过滤,离心后用含 15% 胎牛血清+95% 的 DMEM/F-12 完全培养液制成细胞悬液。采用差速贴壁培养 1 h 去除成纤维细胞。将细胞种植于 96 孔板,置于 37 °C 含体积分数为 5% CO₂ 饱和湿度的培养箱中培养,传代后的细胞进行后续实验。取处于对数生长期的鼻黏膜上皮细胞接种于 96 孔细胞培

养板中,接种密度为 5×10^3 个/孔,继续培养待细胞贴壁生长后去除原培养液,添加含不同浓度的 LL-37 的培养液,LL-37 配置是以 DMEM/F-12 完全培养液稀释,调整各组对应浓度分别为 0、5、10、20 $\mu\text{g/ml}$,每组设置 5 个复孔,继续培养 24 h。

1.3 CCK-8 法检测鼻黏膜上皮细胞增殖能力 取各组 LL-37 处理后 24 h 的鼻黏膜上皮细胞,加入 10 μl CCK-8 溶液,将培养板置于培养箱中继续孵育 4 h,用酶标仪测定各组鼻黏膜上皮细胞在 450 nm 波长处的吸光度值(optical density, OD 值)。以上实验重复 3 次,分析各组鼻黏膜上皮细胞增殖能力。

1.4 流式细胞术检测鼻黏膜上皮细胞凋亡率 取各组 LL-37 处理 24 h 的鼻黏膜上皮细胞,用 2% 的胰蛋白酶将各组细胞进行消化,用预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次,用 Binding Buffer 重悬细胞制备成单细胞悬液,调整各组细胞量约为 1×10^5 个,分别依次加入 Annexin V-FITC 5 μl 和 PI 5 μl ,于室温下避光反应 15 min,采用流式细胞仪测定各组鼻黏膜上皮细胞凋亡率。

1.5 Western blot 检测鼻黏膜上皮细胞中 Cleaved caspase-3、Cleaved caspase-9 和 Bax 蛋白表达水平 取各组 LL-37 处理 24 h 的鼻黏膜上皮细胞,提取细胞中总蛋白。用 BCA 法进行蛋白定量,以 5% 的浓缩胶、12% 的分离胶行 SDS-PAGE 电泳分离蛋白,转膜,以小牛血清封闭 120 min,分别加入 cleaved caspase-3 (1:800 稀释)、cleaved caspase-9 (1:800 稀释)和 Bax (1:500 稀释)的一抗在 4 °C 中反应过夜,加入二抗(1:3 000 稀释)在室温孵育 2 h。采用 ECL 化学发光,以 Quantity One 软件分析各组鼻黏膜上皮细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的蛋白表达水平。

1.6 ELISA 法检测鼻黏膜上皮细胞培养上清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量 取预先收集各组 LL-37 处理 24 h 的鼻黏膜上皮细胞上清液,4 °C 下 2 000 rpm 离心 15 min,弃去沉淀取上清,分别采用 ELISA 试剂盒检测上清液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量,操作步骤按照 ELISA 试剂盒说明书进行,并设置新鲜无血清培养基作为对照组,用酶标仪测定标准品以及样品在波长为 450 nm 处的吸光度值(A 值),分别根据标准曲线计算

TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,以独立样本 t 检验比较两组间数据,以单因素方差分析进行多组间比较,发现总体比较有差异再以 SNK- q 检验进行两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LL-37 抑制鼻黏膜上皮细胞增殖 采用 CCK-8 法检测不同浓度的 LL-37 作用于鼻黏膜上皮细胞 24 h 后对细胞增殖的影响,结果见表 1。随着 LL-37 浓度的升高,鼻黏膜上皮细胞存活率逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 LL-37 可抑制鼻黏膜上皮细胞增殖,且呈现出一定的浓度依赖性。

表 1 不同浓度的 LL-37 对鼻黏膜上皮细胞存活率的影响($n=3,\bar{x}\pm s$)

LL-37 浓度($\mu\text{g/ml}$)	OD 值
0	0.98 \pm 0.09
5	0.82 \pm 0.08 *
10	0.65 \pm 0.05 * &
20	0.39 \pm 0.05 * &#
F 值	39.180
P 值	0.000

注:与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组比, * $P<0.05$;与 5 $\mu\text{g/ml}$ 组比, & $P<0.05$;与 10 $\mu\text{g/ml}$ 组比, # $P<0.05$ 。

2.2 LL-37 诱导鼻黏膜上皮细胞凋亡 采用流式细胞术检测不同浓度的 LL-37 处理 24 h 后对鼻黏膜上皮细胞凋亡的影响,结果见表 2。随着 LL-37 浓度的升高,鼻黏膜上皮细胞凋亡率也明显升高,呈现出一定的浓度依赖性,不同浓度组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 LL-37 可诱导鼻黏膜上皮细胞发生凋亡。

表 2 LL-37 对鼻黏膜上皮细胞凋亡的影响($n=3,\bar{x}\pm s$)

LL-37 浓度($\mu\text{g/ml}$)	凋亡率(%)
0	16.41 \pm 2.89
5	25.58 \pm 3.04 *
10	37.48 \pm 4.15 * &
20	55.87 \pm 6.20 * &#
F 值	47.537
P 值	0.000

注:与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组比, * $P<0.05$;与 5 $\mu\text{g/ml}$ 组比, & $P<0.05$;与 10 $\mu\text{g/ml}$ 组比, # $P<0.05$ 。

2.3 LL-37 促进鼻黏膜上皮细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 表达 采用 Western blot 检测不同浓度的 LL-37 处理 24 h 后对鼻黏膜上皮细

胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 表达的影响,结果见表 3。与对照组(0 $\mu\text{g/ml}$)相比,施加不同浓度的 LL-37 组细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的表达明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$),与 5 $\mu\text{g/ml}$ 组相比,10、20 $\mu\text{g/ml}$ 组细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的表达明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$),与 10 $\mu\text{g/ml}$ 组相比,20 $\mu\text{g/ml}$ 组细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的表达明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 LL-37 可上调鼻黏膜上皮细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的表达,促进细胞发生凋亡。

表 3 LL-37 对鼻黏膜上皮细胞中 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 表达的影响($n=3,\bar{x}\pm s$)

LL-37 浓度($\mu\text{g/ml}$)	cleaved caspase-3	cleaved caspase-9	Bax
0	0.33 \pm 0.04	0.59 \pm 0.06	0.71 \pm 0.07
5	0.49 \pm 0.05 *	0.84 \pm 0.09 *	1.03 \pm 0.11 *
10	0.78 \pm 0.08 * &	0.17 \pm 0.13 * &	1.38 \pm 0.14 * &
20	0.94 \pm 0.10 * &#	1.45 \pm 0.16 * &#	1.75 \pm 0.19 * &#
F 值	44.507	63.430	33.160
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组比, * $P<0.05$;与 5 $\mu\text{g/ml}$ 组比, & $P<0.05$;与 10 $\mu\text{g/ml}$ 组比, # $P<0.05$ 。

2.4 LL-37 诱导鼻黏膜上皮细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-8 采用 ELISA 法检测不同浓度的 LL-37 处理鼻黏膜上皮细胞 24 h 后对细胞炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的影响,结果见表 4。LL-37 可明显促进 TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌,与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组细胞相比,5、10、20 $\mu\text{g/ml}$ 组 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$),并且随着 LL-37 作用浓度的升高,细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 LL-37 可诱导鼻黏膜上皮细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-8。

表 4 LL-37 对鼻黏膜上皮细胞培养上清液 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的影响($n=3,\bar{x}\pm s$)

LL-37 浓度($\mu\text{g/ml}$)	TNF- α (pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)
0	10.33 \pm 1.84	25.57 \pm 3.06	18.81 \pm 2.08
5	16.47 \pm 1.95 *	38.82 \pm 4.12 *	26.17 \pm 2.51 *
10	21.98 \pm 2.08 * &	54.18 \pm 4.77 * &	35.34 \pm 3.87 * &
20	29.81 \pm 2.12 * &#	75.47 \pm 6.36 * &#	48.76 \pm 4.59 * &#
F 值	51.379	61.609	42.829
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组比, * $P<0.05$;与 5 $\mu\text{g/ml}$ 组比, & $P<0.05$;与 10 $\mu\text{g/ml}$ 组比, # $P<0.05$ 。

3 讨论

鼻腔鼻窦炎等鼻炎症性疾病严重影响着患者的生活和工作,研究发现鼻黏膜细胞分泌的黏液过多是造成鼻部炎症性疾病的主要原因,因此有效诱导鼻黏膜上皮细胞凋亡、抑制相关黏蛋白的分泌是治疗鼻窦炎等相关鼻部炎症性疾病的首要解决途径^[4]。IL-35 抑制 T 细胞的反应性以及炎症因子的表达减轻变应性鼻炎^[5]。此外,血清中微量元素和 T 细胞亚群与变应性鼻炎密切相关^[6]。LL-37 肽具有广泛抗菌及特异的免疫调节作用,在生理条件下,LL-37 对肿瘤细胞具有杀伤作用,其作用机理是通过自然杀伤细胞调控的细胞毒性实现的^[7]。在人乳腺癌 MCF-7 细胞中通过瞬时转染人源 LL-37/hCAP-18,通过凋亡检测发现,转染后乳腺癌细胞凋亡增加,细胞增殖受到抑制^[8]。此外,LL-37 可促进肝癌细胞凋亡,且 LL-37 衍生物同样具有类似效果^[9]。本实验结果显示,不同浓度 LL-37 处理人鼻黏膜上皮细胞后,发现鼻黏膜上皮细胞存活率降低,凋亡率升高。与凋亡相关蛋白 cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 和 Bax 的表达上调,说明 LL-37 可诱导鼻黏膜上皮细胞凋亡。

近年来研究报道,抗菌肽 LL-37 可通过影响哮喘相关炎症介质参与哮喘的发病过程^[10]。当机体受到病原体或其他炎症因子刺激后,相应细胞释放 LL-37 等多种物质抵御炎症刺激,LL-37 可诱导上皮细胞分泌包括 IL-8 等白细胞介素,诱导气道上皮细胞发生凋亡^[11]。LL-37 还可调节 TNF- α 的产生,参与巨噬细胞免疫调节,TNF- α 通过上调呼吸道血管内皮细胞的黏附分子(ICAM-1)的表达引起呼吸道相关炎症反应^[12]。LL-37 能够活化树突状细胞、促进 T 细胞分化、调节细胞因子的释放等功能,促进肥大细胞释放大量的组胺,产生 IL-2、IL-4、IL-6 等炎症相关介质^[13]。有研究证实,LL-37 在人体皮肤黏膜、呼吸道及消化道炎症反应中具有重要作用,与过敏性鼻炎、支气管哮喘等的发生和发展密切相关^[14]。本实验结果显示,LL-37 处理的鼻黏膜上皮细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 分泌增多,说明 LL-37 可促进鼻黏膜上皮细胞炎症反应的发生。因过敏性鼻炎、支气管哮喘和过敏性鼻炎疾病均属于过敏性相关疾病,因此本研究支持 LL-37 与鼻部敏感性疾病的相关性,但 LL-37 与鼻部炎症性疾病的关系需进一步研究。

综上,LL-37 可以抑制鼻黏膜上皮细胞增殖,促进鼻黏膜上皮细胞凋亡,其作用机制与 cleaved caspase-

3、cleaved caspase-9 和 Bax 蛋白表达及分泌的炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌有关,为进一步研究 LL-37 抗炎作用奠定基础,可为鼻部相关炎症性疾病的治疗提供更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Bellussi LM, Cocca S, Passali GC, et al. HMGB1 in the pathogenesis of nasal inflammatory diseases and its inhibition as new therapeutic approach: a review from the literature [J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2017, 21(4):390-398.
- [2] Hosoda H, Nakamura K, Hu Z, et al. Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 induces NET formation and suppresses the inflammatory response in a mouse septic model [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):5618-5626.
- [3] 胡秀娟, 刘海兵, 贺广湘. 人鼻黏膜上皮细胞的原代培养及传代 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1):28-32.
- [4] Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, et al. Treatment of rhinosinusitis and histopathology of nasal mucosa: a controlled, randomized, clinical study [J]. Laryngoscope, 2016, 126(12):2652-2658.
- [5] 徐翔, 何庆文, 肖才文, 等. IL-35 抑制炎症反应和 T 细胞反应性减轻变应性鼻炎的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9):1386-1391.
- [6] 酆海能, 黄佳, 酆航波, 等. 血清微量元素及 T 淋巴细胞亚群与变应性鼻炎的关系研究 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(2):234-235.
- [7] Ren SX, Cheng AS, To KF, et al. Host immune defense peptide LL-37 activates caspase-independent apoptosis and suppresses colon cancer [J]. Cancer Res, 2012, 72(24):6512-6523.
- [8] 韩艳非, 袁红艳, 廖翔宇, 等. 人源抗菌肽 LL-37/hCAP-18 真核表达载体的构建及其在人乳腺癌细胞 MCF-7 中的表达 [J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(11):945-947.
- [9] 杨浩, 柯俊, 付靖瑜, 等. 抗菌肽 LL-37 及其衍生物对肝癌细胞 HepG-2 增殖和凋亡的影响效果比较 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(34):6622-6625.
- [10] 郭彩云, 张金凤, 魏楚洪, 等. 血浆 LL-37 抗菌肽在支气管哮喘患儿发病中的作用研究 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(1):45-48.
- [11] Zhang Y, Zhu MX, Yang Z, et al. The human Cathelicidin LL-37 induces MUC5AC mucin production by airway epithelial cells via TACE-TGF- α -EGFR pathway [J]. Exp Lung Res, 2014, 40(7):333-342.
- [12] Kittaka M, Shiba H, Kajiya M, et al. Antimicrobial peptide LL-37 promotes vascular endothelial growth factor-A expression in human periodontal ligament cells [J]. J Periodontal Res, 2013, 48(2):228-234.
- [13] Yu Y, Zhang Y, Zhang Y, et al. LL-37-induced human mast cell activation through G protein-coupled receptor MrgX2 [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 49(1):6-12.
- [14] Han TY, Kong TS, Kim MH, et al. Vitamin D status and its association with the SCORAD score and serum LL-37 level in Korean adults and children with atopic dermatitis [J]. Ann Dermatol, 2015, 27(1):10-14.

收稿日期:2018-07-19