

LL-37在肿瘤发生发展中的作用

The role of LL-37 in tumor development

姚佳 综述; 汪洋 审阅(西安医学院基础医学部 病原生物学教研室, 陕西 西安 710021)

[摘要] LL-37是人体内发现的唯一一种Cathelicidin类抗菌肽,由其前体hCAP-18经丝氨酸蛋白酶3剪切后产生。研究发现,LL-37可在卵巢癌、肺癌、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、前列腺癌等肿瘤中发挥促癌作用;而在胃癌、结肠直肠癌、白血病等肿瘤中发挥抑癌作用。本文就LL-37在这些恶性肿瘤发生发展过程中所起的作用作一综述。

[关键词] 肿瘤; 抗菌肽; 组织蛋白酶抑制素; LL-37

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1191-09

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是一类广泛存在于自然界生物体中、具有多种生物学活性的小分子多肽。自1972年瑞典科学家BOMAN发现世界上第一个抗菌肽——天蚕素以来,目前已有超过2 800种天然抗菌肽被报道,其中76%以上来源于动物^[1]。

LL-37是目前发现的唯一来源于人的组织蛋白酶抑制素(cathelicidin)家族成员,由其前体hCAP-18经丝氨酸蛋白酶3剪切后产生。目前已证实LL-37具备多种与肿瘤的发生发展密切相关的生物学活性,本文着重针对LL-37在不同类型肿瘤发生发展过程中所起的作用,就目前研究的最新进展进行总结,以期对肿瘤的发生发展和治疗的研究提供新的视角和思路。

1 LL-37的结构与生物学活性

来源于动物的抗菌肽按氨基酸组成和结构特征的不同可分为杀菌肽(cecropin)类,防御素(defensin)类和组织蛋白酶抑制素类^[2]。组织蛋白酶抑制素是一类大小在12~80个氨基酸的小分子多肽,大多数组织蛋白酶抑制素的结构为23~37个氨基酸残基构成的线性肽,并折叠成双亲的 α -螺旋;另外一些组织蛋白酶抑制素也可以是具有 β -发夹结构的小肽(12~18个残基),通过一个或两个二硫键稳定其结构;也存在更大的组织蛋白酶抑制素(39~80个氨基酸残基)由重复性脯氨酸基构成^[3]。

目前已有超过30种组织蛋白酶抑制素在几乎所有种类的脊椎动物体内被发现,然而在人体中,仅有hCAP-18(human cationic antimicrobial peptide-18)被确认归属于此类^[4-5]。hCAP-18可由中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞和树突状细胞表达^[5-7],在受感染情况下也能由人上皮细胞和角质细胞产生^[8-9]。hCAP-18在细胞内以无活性的前肽形式被合成和储存,分子

质量约为19 300,包含一个信号肽、Cathelin保守区以及C端的功能区^[10]。在细胞被激活后释放至胞外过程中去掉信号肽,成为分子质量约18 000的hCAP-18,再经丝氨酸蛋白酶3(proteinase 3)作用剪切掉Cathelin保守区,释放出C端具有活性的由37个氨基酸残基构成的抗菌肽,因N端前两位氨基酸为亮氨酸故被称为LL-37^[11]。

最初认为,作为一个具有多种生物学功能的人源性抗菌肽,LL-37在抗感染及免疫调节中具有较为重要的作用。随着研究的深入,发现LL-37具备一些与肿瘤的发生发展密切相关的生物学活性(表1)。

2 LL-37在肿瘤发生发展中的作用

2.1 肺癌

2.1.1 LL-37可通过EGFR/MEK促进肺癌的发展
肺癌在我国恶性肿瘤发病率中排在第一位,每年有

[基金项目] 陕西省科技统筹创新工程计划资助项目(No. 2016KTCQ03-07);陕西省呼吸病预防与诊治工程研究中心开放基金资助项目(No. 2016HXKF03);陕西省西安市未央区科技局科技计划资助项目(No. 201715);西安医学院校级青年基金资助项目(No. 2015QN02);西安医学院大学生创新基金资助项目(No. 2016DXS1-44)。Project supported by the Shaanxi Science & Technology Co-ordination & Innovation Project (No. 2016KTCQ03-07), Shaanxi Provincial Research Center for the Project of Prevention and Treatment of Respiratory Diseases (No. 2016HXKF03), Xi'an Weiyang District Science and Technology Planning Project (No. 201715), the Foundation for Youth Project of Xi'an Medical University (No. 2015QN02), and the Foundation for College Student Innovation of Xi'an Medical University (No. 2016DXS1-44)

[作者简介] 姚佳(1984-),男,硕士,讲师,主要从事抗菌肽等方面的相关研究, E-mail:yaojia@xiyi.edu.cn

[通信作者] 汪洋(WANG Yang, corresponding author),男,博士,教授,博士生导师,主要从事分子病毒与免疫,肿瘤生物治疗等方面研究, E-mail:yang.wang@xiyi.edu.cn

超过50万人因肺癌死亡^[38]。研究^[8, 15-16, 20-21]发现,正常情况下肺上皮细胞能够产生LL-37,并分泌至呼吸道黏膜表面发挥对各类呼吸道感染病原体的防御作用,如呼吸道合胞病毒、流感病毒、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌等。除抗感染以外,存在于呼吸道黏膜的LL-37也可以使因感染等原因受到损伤的黏膜组织再生,但是这种功能必须依赖免疫系统的精确调控发挥作用,否则“促进再生”就有可能变为“引发肿瘤”^[28]。目前许多研究^[39-40]都发现,LL-37在肺癌细胞中的表达显著高于正常肺上皮细胞,这些结果也提示我们,肺癌的发生可能与LL-37的过表达有一定关系。

表1 LL-37的生物学活性

生物学活性	依赖剂量 [$\rho_w/(\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1})$]	参考文献
抗微生物活性	0.1~70(抗细菌,抗真菌,抗病毒,抗寄生虫)	[8,12-22]
募集间充质干细胞	0.1~10	[23-24]
促伤口愈合和促血管生成	0.05~5	[5, 13, 25-28]
中和内毒素	10~50	[25, 29-32]
免疫调节	0.5~50	[5,6,13,26,29,33-34]
诱导癌细胞凋亡	60~110	[35-37]

VON HAUSSEN等^[40]选取肺癌病人样本进行检测,发现相对于健康人群,大细胞癌、肺鳞癌及肺腺癌的患者体内均检测到LL-37的过表达。

在体外实验中,向肺癌细胞中添加终质量浓度为5 ng/ml的LL-37即可促进肺癌细胞的定植和生长,若给予添加LL-37的肺癌细胞表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂、丝裂原细胞外激酶(mitogen extracellular kinase, MEK)抑制剂后,LL-37的促肺癌细胞生长的效果明显受到抑制。因此推断,LL-37在肺癌中促癌的原因可能与EGFR激活和MEK下游信号通路的传导有关^[40-41]。

在动物实验^[40]中,向裸鼠注射带有LL-37/hCAP-18基因的NCL-H322细胞,采用多西环素进行LL-37的基因表达调控,发现过表达LL-37的动物可比未过表达的动物产生更大的肿瘤,动物实验也进一步证实了LL-37在肺癌中发挥促进肺癌发展的作用。

2.1.2 LL-37可通过募集炎症细胞促进肺癌的发展 YAO等^[42]将Lewis肺癌细胞(LLC1)通过尾静脉注射入CRAMP(一种鼠源组织蛋白酶抑制素类抗菌肽)敲除小鼠(CRAMP^{-/-})和对照小鼠(WT)建立小鼠转移性肺癌模型,发现CRAMP^{-/-}小鼠肺部的肿瘤细胞数量及肿瘤大小明显小于WT小鼠;对小鼠肺泡灌洗

液中各类免疫细胞染色计数,结果发现CRAMP^{-/-}小鼠的巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数量均明显低于WT小鼠,其中巨噬细胞下降最为明显。免疫组化染色发现,在WT小鼠肺癌组织中,CRAMP高表达于炎症免疫细胞,因此推测,来源于非肿瘤细胞如炎症细胞的组织蛋白酶抑制素才是肿瘤生长的重要条件。考虑到CRAMP和LL-37同属组织蛋白酶抑制素并具有类似的结构和功能,故认为LL-37可通过募集炎症细胞到达肿瘤发生部位从而促进肿瘤的发展。

2.2 卵巢癌

2.2.1 LL-37通过募集MSCs促进卵巢癌的发展 卵巢癌的发病机制目前并不十分清楚,但许多学者认为,慢性炎症、多种炎症因子及免疫细胞对于卵巢癌的发展起促进作用^[43]。COFFELT等^[23,44]发现,相比于正常女性,卵巢癌患者的卵巢细胞中LL-37的分泌明显升高,提示LL-37在卵巢癌发展中可能具有一定的促进作用。LIM等^[45]发现LL-37的浓度升高在卵巢癌的早期阶段即可出现,并提出将LL-37作为肿瘤标志物进行检测将有助于卵巢癌的早期诊断和治疗。LU等^[46]也指出,在卵巢癌微环境中,巨噬细胞同样分泌表达LL-37,并能促进卵巢癌细胞SKOV3的侵袭;若在培养细胞时加入LL-37中和抗体,则卵巢癌细胞SKOV3的侵袭能力显著降低。

COFFELT等^[23-24, 48]发现,在卵巢癌组织中过度表达的LL-37可通过激活骨髓来源的多能间质干细胞(multipotent mesenchymal stromal cells, MSCs)表面的甲酰肽样受体-1(formyl peptide receptor like-1, FRPL-1)诱导MSCs迁移至肿瘤基质,并通过分泌促血管形成因子在肿瘤组织中形成大量的血管通道^[23,47],进入肿瘤基质的MSCs通过产生多种炎症因子和生长因子,进一步促进肿瘤细胞的增殖和转移。在动物实验中,给与重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠注射OVCAR-3卵巢癌细胞建立肿瘤移植模型,使用LL-37中和抗体可显著降低MSCs向肿瘤组织中的迁移及肿瘤组织中纤维血管网络的生长,从而抑制卵巢癌的发展。因此,认为LL-37可通过募集MSCs进入肿瘤基质来促进卵巢癌的发展。

2.2.2 LL-37可增强CpG-ODN的抗肿瘤疗效 CpG-ODN是指含有未甲基化-CG-二核苷酸和其两侧翼特定序列的一段寡脱氧核苷酸^[49]。研究^[50-52]发现,CpG-ODN可激活Toll样受体9(toll-like receptor, TLRs),在多项临床试验中均显示出良好的放化疗佐剂或单药抗肿瘤疗效。

CHUANG等^[50]通过动物实验发现,若将CpG-ODN和LL-37联合使用,可以显著增加卵巢癌模型小鼠腹膜NK细胞和巨噬细胞的增殖,减少实验小鼠体内肿瘤组

织的大小,并提升实验中卵巢癌模型小鼠的存活率。

HURTADO等^[53]在文章中指出,LL-37能够增强CpG-ODN递送到B淋巴细胞和浆细胞样树突状细胞(pDCs)核内的速率,使CpG-ODN结合TLR9的效率提高20~30倍。考虑到在LL-37的抗菌机制中,LL-37可通过其螺旋形成区域(残基2~31)破坏细菌细胞膜的渗透性,因此推测LL-37增强CpG-ODN疗效和LL-37改变细胞膜的通透性有关^[54]。

2.3 乳腺癌

2.3.1 LL-37通过ERBB2(HER2)促进乳腺癌细胞的增殖和迁移 乳腺癌是中国女性发病率最高的癌症^[55]。HEILBORN等^[56]指出,对比正常细胞,乳腺癌患者的乳腺细胞中LL-37的表达明显增加,且通过对临床不同期乳腺癌患者的样本进行分析,发现LL-37的表达量与乳腺癌的恶性程度呈正相关。

ErbB2(又名NEU,CD340,HER2)是EGFP家族成员之一,研究表明HER2与乳腺癌的发生和发展有密切的关系^[57]。WEBER等^[58]发现,在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中,LL-37的表达与HER2的表达存在正相关,联合使用2 μmol/L的LL-37和2 ng/ml的Heregulin(一种HER2激活剂)可在不改变HER2表达量的情况下显著增加p44/42 MAPK的磷酸化及下游信号通路的激活,从而刺激乳腺癌细胞的增殖;采用Boyden小室法进行体外趋化实验,仅需2 μmol/L的LL-37就可使乳腺癌细胞MCF7的迁移率提高3倍。而在动物实验中,使用hCAP18/LL-37转基因的MJ1105细胞对SCID小鼠建立异种肿瘤移植模型,结果显示,hCAP18/LL-37的表达增加了肿瘤在动物体内的转移和形成^[58]。结果说明,不论是体外还是体内,LL-37皆可促进乳腺癌细胞的增殖和迁移,对乳腺癌的发展起一定的促进作用。

2.3.2 基因转染LL-37/hCAP-18可诱导乳腺癌细胞MCF-7凋亡 来自吉林大学的韩艳非等^[59]却发现了不一样的结果。通过体外实验将含人LL-37/hCAP-18的真核表达质粒瞬时转染人乳腺癌细胞MCF-7,48 h后与各对照组相比,转染重组质粒的肿瘤细胞的生长增殖受到显著抑制,且促凋亡因子Bax表达上调,抗凋亡因子Bcl-2表达下调,实验结果说明LL-37/hCAP-18通过促进细胞凋亡抑制了乳腺癌细胞MCF-7的生长。但考虑到实验方法及实验材料的差异性,分析可能的促凋亡机制,在将整个真核表达质粒转染进MCF-7细胞后,由于质粒和细胞染色体的整合以及质粒中其它表达蛋白的作用,可能抑制了细胞内某些癌基因的活性,并启动了细胞凋亡程序从而促使MCF-7的凋亡。

2.3.3 LL-37/G-四链体通过抑制端粒酶活性降低乳

腺癌细胞侵袭性 端粒酶(Telomerase)是在细胞中负责端粒的延长的一种酶,目前的研究^[60-61]表明,在85%~90%的人类恶性肿瘤中,端粒酶都是过度表达的,抑制端粒酶活性已经成为抗肿瘤研究中一个非常具有前景的研究方向。

JANE等^[62]在研究中指出,LL-37可以结合G-四链体(G-quadruplex)并使其结构稳定,而稳定的G-四链体可以抑制肿瘤细胞中端粒酶的活性,从而减缓肿瘤细胞的生长速度。

TUOMELA等^[63]将G-四链体DNA和LL-37一起用于人乳腺癌细胞MDA-MB-231和T47-D的体外培养物,结果发现LL-37能够增强G-四链体DNA被摄取到肿瘤细胞中,与单独的DNA治疗相比,G-四链体DNA/LL-37复合物显著降低了乳腺癌细胞的侵袭。

2.4 结直肠癌

2.4.1 LL-37及其衍生物通过非Caspase依赖途径介导结直肠癌细胞凋亡 每年全球约有120万名患者被确诊为结直肠癌,超过60万名患者直接或间接死于结直肠癌^[64]。正常情况下,LL-37可在肠上皮细胞中表达,发挥抗感染、调节肠道微生态平衡等重要作用^[65],但在大多数结直肠癌细胞中,LL-37的表达低下甚至完全丧失^[37]。LIM等^[37,45]曾提出将LL-37的低表达现象作为一种肿瘤标志物对结直肠癌进行早期诊断将对结直肠癌的治疗起到积极的作用。

KURODA等^[66]发现来源于hCAP18的衍生物FF/CAP18(用苯丙氨酸代替hCAP18中的谷氨酸和赖氨酸)能显著降低结直肠癌细胞HCT116的增殖。

REN等^[37,67-68]也报道LL-37在结直肠癌细胞中的促凋亡机制并非依赖于含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase),而是通过GPCR-p53-Bcl-2/Bax/Bak的级联活化,在线粒体膜间蛋白凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)作用下,使核酸内切酶G(Endo G)进入细胞核,引起DNA片段化,从而促使结直肠癌细胞凋亡。在动物实验中,若将小鼠CRAMP基因敲除,则可降低小鼠结直肠黏膜细胞的基础凋亡率,并增加小鼠对偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)诱导的结肠肿瘤的易感性。在进一步研究中发现,相对于LL-37,LL-37的衍生物FK16(来源于LL-37的17-32位残基)对结直肠癌细胞HCT116和LoVo拥有更好的促凋亡效力,FK-16强于LL-37的促凋亡能力也与LI等在人口腔上皮细胞癌研究中得出结论一致。

NIEMIROWICZ等^[69]将LL-37和磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNP)结合起来,发现使用MNP作为药物递送系统可以增强LL-37及其衍生物对结直肠癌细胞HT-29和DLD-1的促凋亡活性。

2.4.2 LL-37 通过干扰EMT抑制结直肠癌的发展 癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)在肿瘤微环境中的重要作用已受到广泛的重视。CAF通过与癌细胞的直接接触、分泌多种因子以及对肿瘤基质的改造,促进肿瘤的发生、发展和转移^[70-71],其中,EMT是CAF的重要来源之一^[70]。

CHENG等^[72]发现,得益于CAF的促癌作用,由人结肠 CCD-18Co 成纤维细胞调节的培养基能显著促进结肠癌细胞 HT-29 的增殖;若给与 LL-37 预处理 CCD-18Co 成纤维细胞培养基,可使培养基中微管蛋白分布被破坏,HT-29 的增殖受到影响。动物实验中,无论是诱导肿瘤模型还是移植肿瘤模型,经组织蛋白酶抑制素灌肠或静脉注射表达组织蛋白酶抑制素的腺病毒后都可显著降低肿瘤的大小和数量,并观察到 TGF- β 1 的降低和 EMT 现象的减弱,该研究表明,组织蛋白酶抑制素(hCAP-18/LL-37 和 CRAMP)可干扰 EMT 的发生,破坏成纤维细胞中微管蛋白分布以抑制 CAF 增长,从而抑制结直肠癌的发展。

2.5 胃癌

2.5.1 LL-37 可通过抑制蛋白酶体限制胃癌发展 胃癌的发病率居恶性肿瘤发病率的第 5 位,病死率居第 3 位,仅次于肺癌与肝癌。中国每年胃癌新发病例数达 40 万例,占世界新发病例数的 42%,死亡人数约 30 万^[73]。胃癌的发生和发展涉及众多因素,来自于流行病学和临床研究的数据表明,幽门螺杆菌的感染在胃癌的发生和发展中起到关键作用^[74]。幽门螺杆菌的感染可诱发炎症反应,并释放包含 LL-37/hCAP18 在内的细胞因子,HASE 等^[75]发现在幽门螺杆菌感染者的胃上皮细胞和胃分泌物中 LL-37/hCAP18 含量显著提高,然而在各种类型的胃癌患者中,LL-37/hCAP18 的表达水平却明显降低^[75-76]。

蛋白酶体是与细胞内蛋白降解有关的系统,其与细胞增殖、细胞凋亡和细胞周期的稳定性之间联系密切,目前已成为肿瘤治疗中颇具吸引力的研究对象^[77-81]。WU 等^[76]发现在无论是体外实验或动物体内异种肿瘤移植模型中,LL-37 通过抑制蛋白酶体从而激活骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号的传导,进而促使 BMP4 表达量升高、细胞周期依赖性激酶抑制剂 p21^{waf1/cip1} 的表达上调和细胞周期蛋白 E₂ 的表达下调,且将 LL-37 替换为蛋白酶体抑制剂 MG-132 后观察到同样的现象。考虑到 E₂ 和 p21^{waf1/cip1} 均是调节细胞周期的重要因子,p21^{waf1/cip1} 多在细胞静止期增加,其表达上调可阻止细胞进入 S 期,而 E₂ 的下调有助于限制肿瘤细胞的增殖^[82-84]。因此认为,LL-37 可在胃癌中可通过抑制蛋白酶体限制胃癌的发展。

2.5.2 LL-37 联合维生素 D3 可抑制胃癌的发展 LI 等^[85]在动物实验中发现,建立裸鼠原位胃癌模型后,每日口服维生素 D3 可以抑制胃癌的生长,并在此过程中检测到 LL-37 的表达。在体外实验中,维生素 D3 仅抑制人胃癌细胞 TMK1 的生长,而对正常胃上皮细胞 HFE145 无影响,通过 siRNA 干扰 LL-37 的表达后,维生素 D3 抑制 TMK1 细胞生长的现象消失。检测细胞培养液,发现给予维生素 D3 的 TMK1 细胞培养物中 LL-37 和 p21 水平均升高,LI 的结果从另一个方面也证实了 LL-37 在胃癌发展中能起到抑癌的作用。

2.6 恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)

LL-37 可由皮肤细胞分泌,是构成皮肤屏障免疫的重要组成部分,在维持皮肤细胞稳态和控制感染及炎症方面发挥重要作用。早在 1997 年,FROHM 等^[86]就发现,相较于正常人皮肤,在一些皮肤炎症病患者中,LL-37 的表达会发生上调。

KIM^[87]等通过免疫组化发现,LL-37 在恶性黑色素瘤中强表达,在鳞癌中表达,而基底细胞癌、癌前病变和脂溢性角化病则为无表达或弱表达。体外实验证实,相对于 HaCaT 和 CML 细胞,人 MM 细胞能够过表达 LL-37,且 LL-37 体外还可刺激黑素瘤细胞增殖,迁移和侵袭。因此推断 LL-37 可能在恶性黑色素瘤的发展中起了促癌作用,但并未深入研究其促癌机制。

YB-1 是 Y-box 结合蛋白家族的成员之一,已有大量证据表明 YB-1 与肿瘤的发生和维持存在广泛密切的联系^[88-92]。JIA 等^[93]发现在体外实验中,LL-37 可上调 MM 细胞中 YB-1 的表达,并增强 MM 细胞 A375 和 A875 的增殖、迁移和侵袭能力,给予 NF- κ B 抑制剂 PDTC 后,受 LL-37 上调的 YB-1 表达水平明显降低,推测 LL-37 上调 YB-1 表达促进 MM 发展的机制与 NF- κ B 通路的活化有关。

2.7 前列腺癌

HENSEL 等^[94]通过对临床标本的检测和动物实验发现,相较于正常前列腺组织,无论是在人或鼠前列腺癌中,LL-37/CRAMP(一种鼠源组织蛋白酶抑制素类抗菌肽)表达都明显升高。动物实验证实,一方面 CRAMP 可通过提高 Erk1/2 和 AKT 的磷酸化水平,促进前列腺癌细胞 TRAMP-C1 的增殖和侵袭。另一方面,CRAMP 可诱导未成熟髓系祖细胞(imature myeloid progenitors, IMPs)分化为 M2 型肿瘤相关性巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),促进前列腺癌发展。在野生小鼠体内,正常前列腺癌细胞 TRAMP-C1 的肿瘤生长速度明显快于敲除 CRAMP 基因的 TRAMP-C1 细胞;与敲除

CRAMP基因的转基因小鼠相比,野生小鼠肿瘤微环境中IMPs分化成为M2型肿瘤相关性巨噬细胞的数量显著增加^[95]。

STONE等^[96]也在文章中指出,LL-37可以刺激体外生长的人前列腺癌细胞LNCaP和PC3增殖和迁徙。以上研究均表明,组织蛋白酶抑制素类抗菌肽LL-37/CRAMP对前列腺癌的发展具有促进作用。

2.8 其他肿瘤

2.8.1 肝癌 关于LL-37在肝癌发展中作用的报道并不多见。杨浩等^[97]通过实验测定了LL-37在体外实验中对肝癌细胞HepG-2增殖和凋亡的影响,结果显示,随着LL-37及其衍生物作用浓度的增加和作用时间的延长,两者对肝癌细胞增殖的抑制作用也逐渐增强,二者的浓度都达到300 μg/ml时作用72 h,对肝癌细胞增殖的抑制作用达到最大,且LL-37衍生物对肝癌细胞增殖的抑制率明显高于LL-37,以上研究提示LL-37可能在肝癌发展中起抑癌作用,但机制尚不明确。

2.8.2 卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma, KS) KS是HIV/AIDS患者最易发的肿瘤之一,目前认为KS的发生与多种因素相关,包括人疱疹病毒8型(HHV-8)的感染、HIV诱导的免疫抑制、异常的炎症因子及促血管生成因子等多种因素共同作用的结果。FATHY等^[98]发现,相对于正常人的皮肤,KS患者皮肤中人β防御素3(human β-defensin 3, HBD-3)和LL-37的含量显著上调,说明LL-37可能在参与KS发生中起到了一定作用,但遗憾的是KS病变中LL-37的所发挥的作用还并不十分清楚。

2.8.3 膀胱癌 膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿

瘤,曾琪^[99]通过对30名膀胱尿路上皮癌患者及30名性别年龄相一致的健康体检者的晨尿进行ELISA检测,发现在膀胱尿路上皮癌患者尿液中LL-37水平显著升高,用免疫组化方法及RT-PCR检测发现,LL-37大量表达于膀胱癌组织周围的基质细胞,而并非膀胱癌细胞。潘广瑞^[55]在体外实验中发现,LL-37对膀胱癌T24、EJ细胞具有抑制增殖效应,并呈剂量依赖性,使用LL-37作用于膀胱癌T24、EJ细胞24h后,Bax的表达显著增加,推断LL-37可能通过诱导细胞凋亡限制膀胱癌细胞在体外的增殖。

2.8.4 血液系统肿瘤 与LL-37在大多数实体瘤中所表现出的促癌性不同,LL-37在非实体瘤如急性髓样白血病(acute myeloid leukemia, AML)中表现出抑癌作用。AN等^[100]在50名健康供体和143名各种血液病患者的外周血涂片中检测到LL-37/hCAP-18的表达,与健康测试者相比,AML患者中性粒细胞蛋白表达明显降低。MADER等^[36]在体外试验中发现LL-37可通过凋亡杀死Jurkat T白血病细胞,且并不依赖Caspase家族蛋白的作用,而是通过线粒体相关途径的介导,这也与REN等^[37]在结直肠癌研究中得出的结论一致。

3 结 语

上述研究揭示,LL-37和多种肿瘤的发展密切相关,但LL-37在不同肿瘤中的表达水平变化和所起作用具有一定的组织特异性,总结见表2。

表2 LL-37在不同肿瘤发展中所起的作用

类型	肿 瘤	作用机制	LL-37表达
促癌	卵巢癌	募集MSCs进入肿瘤基质	↑
	肺癌	激活EGFR/MEK	↑
	肺癌、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌 ^[101]	诱导YB-1的表达	↑
	肺癌	募集炎症细胞	↑
	乳腺癌、前列腺癌	增加p44/42 MAPK的磷酸化及下游信号通路的激活	↑
抑癌	前列腺癌	诱导IMPs分化为M2型TAMs	↑
	卵巢癌、肺癌	提高CpG-ODN传导至胞内的效率	↑
	乳腺癌	稳定G-四链体结构以抑制端粒酶活性	↑
	胃癌	抑制蛋白酶体活性	↓
	胃癌	联合维生素D3	↓
	结直肠癌	干扰EMT,抑制CAF生长	↓
	结直肠癌、白血病	诱导非Caspase依赖途径的细胞凋亡	↓
	结直肠癌	结合MNP	↓

目前,还有很多肿瘤中关于LL-37作用的研究尚不明确。作为唯一的人源组织蛋白酶抑制素类抗菌肽,LL-37在肿瘤的发生和发展中发挥着非常重要的作用,这一点已形成共识并得到重视。随着人们对LL-37促癌或抑癌机制研究的不断深入,LL-37必将为恶性肿瘤疾病的发病机制和临床治疗研究开辟新的思路和领域。

[参 考 文 献]

- [1] WANG G, LI X, WANG Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D1087-D1093. DOI: 10.1093/nar/gkv1278.
- [2] ZHANG G, ROSS C R, BLECHA F. Porcine antimicrobial peptides: new prospects for ancient molecules of host defense[J]. *Vet Res*, 2000, 31(3): 277-296. DOI: 10.1051/vetres:2000121.
- [3] GENNARO R, ZANETTI M. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides[J]. *Biopolymers*, 2000, 55(1): 31-49. DOI: 10.1002/1097-0282(2000)55:1<31::AID-BIP40>3.0.CO;2-9.
- [4] SORENSEN O, COWLAND J B, ASKAA J, et al. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma [J]. *J Immunol Methods*, 1997, 206(1/2): 53-59.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009.
- [6] AGERBERTH B, CHARO J, WERR J, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations[J]. *Blood*, 2000, 96(9): 3086-3093.
- [7] ORENSEN O, BRATT T, JOHNSEN A H, et al. The human antibacterial cathelicidin, hCAP-18, is bound to lipoproteins in plasma[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(32): 22445-22451.
- [8] BALS R, WANG X, ZASLOFF M, et al. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(16): 9541-9546.
- [9] FROHM M, AGERBERTH B, AHANGARI G, et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(24): 15258-15263.
- [10] COWLAND J B, JOHNSEN A H, BORREGAARD N. hCAP-18, a cathelin/pro-bactenecin-like protein of human neutrophil specific granules[J]. *FEBS Lett*, 1995, 368(1): 173-176.
- [11] SORENSEN O E, FOLLIN P, JOHNSEN A H, et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3[J]. *Blood*, 2001, 97(12): 3951-3959.
- [12] LESZCZYNSKA K, NAMIOT D, BYFIELD F J, et al. Antibacterial activity of the human host defence peptide LL-37 and selected synthetic cationic lipids against bacteria associated with oral and upper respiratory tract infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(3): 610-618. DOI: 10.1093/jac/dks434.
- [13] BUCKI R, LESZCZYNSKA K, NAMIOT A, ET A L. Cathelicidin LL-37: a multitask antimicrobial peptide[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2010, 58(1): 15-25. DOI: 10.1007/s00005-009-0057-2
- [14] OVERHAGE J, CAMPISANO A, BAINS M, et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(9): 4176-4182. DOI: 10.1128/IAI.00318-08.
- [15] DOSLER S, KARAASLAN E. Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides[J]. *Peptides*, 2014, 62: 32-37. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.021.
- [16] TRAVIS S M, ANDERSON N N, FORSYTH W R, et al. Bactericidal activity of mammalian cathelicidin-derived peptides[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(5): 2748-2755.
- [17] LOPEZ-GARCIA B, LEE P H, YAMASAKI K, et al. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125(1): 108-115. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23713.x.
- [18] NIEMIROWICZ K, DURNAS B, TOKAJUK G, et al. Formulation and candidacidal activity of magnetic nanoparticles coated with cathelicidin LL-37 and ceragenin CSA-13[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4610. DOI: 10.1038/s41598-017-04653-1.
- [19] CURRIE S M, GWYER F E, MCFARLANE A J, et al. Cathelicidins Have direct antiviral activity against respiratory syncytial virus in vitro and protective function in vivo in mice and humans[J]. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2699-2710. DOI: 10.4049/jimmunol.1502478.
- [20] CURRIE S M, FINDLAY E G, MCHUGH B J, et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73659. DOI: 10.1371/journal.pone.0073659.
- [21] BARLOW P G, SVOBODA P, MACKELLAR A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25333. DOI: 10.1371/journal.pone.0025333.
- [22] RICO-MATA R, DE LEON-RODRIGUEZ L M, AVILA E E. Effect of antimicrobial peptides derived from human cathelicidin LL-37 on *Entamoeba histolytica* trophozoites[J]. *Exp Parasitol*, 2013, 133(3): 300-306. DOI: 10.1016/j.exppara.2012.12.009.
- [23] COFFELT S B, MARINI F C, WATSON K, et al. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Pro Nat Acad Sci*, 2009, 106(10): 3806-3811. DOI:10.1073/pnas.0900244106.
- [24] WU W K K, WANG G, COFFELT S B, et al. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications[J]. *Inter J Cancer*, 2010, 127(8): 1741-1747. DOI:10.1002/ijc.25489.
- [25] RAMOS R, SILVA J P, RODRIGUES A C, et al. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL37[J]. *Peptides*, 2011, 32(7): 1469-1476. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.06.005.
- [26] CHEREDDY K K, HER C H, COMUNE M, et al. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing [J]. *J Control Release*, 2014, 194: 138-147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.08.016.
- [27] GARCIA-ORUE I, GAINZA G, GIRBAU C, et al. LL37 loaded nanostructured lipid carriers (NLC): A new strategy for the topical treatment of chronic wounds[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 108:

- 310-316. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.04.006
- [28] SHAYKHIEV R, BEISSWENGER C, KANDLER K, et al. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(5): L842-L848. DOI: 10.1152/ajplung.00286.2004.
- [29] SCOTT M G, DAVIDSON D J, GOLD M R, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses[J]. *J Immunol*, 2002, 169(7): 3883-3891.
- [30] BUCKI R, JANMEY P A. Interaction of the gelsolin-derived antibacterial PBP 10 peptide with lipid bilayers and cell membranes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(9): 2932-2940. DOI: 10.1128/AAC.00134-06.
- [31] 冯新富, 黄玉兰, 张忠民, 等. LL-37 抗菌肽重组及其治疗实验性内毒素血症的研究[J]. *山东医药*, 2005, 45(29): 4-6.
- [32] KIRIKAE T, HIRATA M, YAMASU H, et al. Protective effects of a human 18-kilodalton cationic antimicrobial protein (CAP18) - derived peptide against murine endotoxemia[J]. *Infect Immun*, 1998, 66(5): 1861-1868.
- [33] 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. DOI: 10.1016/j.bbamem.2015.11.003.
- [34] CHOI K Y, NAPPER S, MOOKHERJEE N. Human cathelicidin LL-37 and its derivative IG-19 regulate interleukin-32-induced inflammation[J]. *Immunology*, 2014, 143(1): 68-80. DOI: 10.1111/imm.12291.
- [35] 潘广瑞. 抗菌肽 LL-37 对膀胱肿瘤细胞抑制作用的研究[D]. 云南: 昆明医科大学, 2015.
- [36] MADER J S, MOOKHERJEE N, HANCOCK R E, et al. The human host defense peptide LL-37 induces apoptosis in a calpain- and apoptosis-inducing factor-dependent manner involving Bax activity. [J]. *Molecular Cancer Research Mcr*, 2009, 7(5): 689. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0274.
- [37] REN S X, CHENG A S, TO K F, et al. Host immune defense peptide LL-37 activates caspase-independent apoptosis and suppresses colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24): 6512-6523. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1867.
- [38] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 25(1): 1-7. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A001.
- [39] KILIC M, OGUZTUZUN S, SIMSEK G, et al. Immunohistochemical expressions of the antimicrobial peptides (hBD-3 and hCAP-18/LL-37) in colon, stomach and lung adenocarcinomas[J]. *UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 2015, 3(25): 149-157. DOI: 10.4999/uhod.15625.
- [40] VON HAUSSEN J, KOCZULLA R, SHAYKHIEV R, et al. The host defence peptide LL-37/hCAP-18 is a growth factor for lung cancer cells[J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 12-23. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.07.014.
- [41] TJABRINGA G S, AARBIOU J, NINABER D K, et al. The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor[J]. *J Immunol*, 2003, 171(12): 6690-6696.
- [42] 姚懿雯, 吴军录, 权文强, 等. 非肿瘤分泌的抗菌肽 cathelicidin 促进肺癌生长的作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(38): 3142-3146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.015.38.017.
- [43] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [44] COFFELT S B, WATERMAN R S, FLOREZ L, et al. Ovarian cancers overexpress the antimicrobial protein hCAP-18 and its derivative LL-37 increases ovarian cancer cell proliferation and invasion [J]. *Inter J Cancer*, 2008, 122(5): 1030-1039. DOI: 10.1002/ijc.23186.
- [45] LIM R, LAPPAS M, RILEY C, et al. Investigation of human cationic antimicrobial protein-18 (hCAP-18), lactoferrin and CD163 as potential biomarkers for ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6(1): 5. DOI: 10.1186/1757-2215-6-5.
- [46] 卢茜, 权文强, 吴军录, 等. 抗菌肽 hCAP18/LL-37 在卵巢癌微环境中的作用及表达调控机制[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, (10): 725-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.10.002.
- [47] VISWANATHAN A, PAINTER R G, LANSON N A, et al. Functional expression of N-formyl peptide receptors in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(5): 1263-1269. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0522.
- [48] CHEN P, YEN M, LIU K, et al. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells[J]. *J Biom Sci*, 2011, 18(1): 49. DOI: 10.1186/1423-0127-18-49.
- [49] 凌世淦. 免疫活性寡脱氧核苷酸 CpG-ODN 的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2008, 28(6): 571-576.
- [50] CHUANG C, MONIE A, WU A, et al. Treatment with LL-37 peptide enhances antitumor effects induced by CpG oligodeoxynucleotides against ovarian cancer[J]. *Human Gene Therapy*, 2009, 20(4): 303-313. DOI: 10.1089/hum.2008.124.
- [51] 王凯玲, 费广茹, 任涛. CpG-ODN 对肺癌 A549 细胞化疗的协同作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(3): 14-18. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2017.03.003.
- [52] EL A A, SONABEND A M, HAN Y, et al. Stimulation of TLR9 with CpG ODN enhances apoptosis of glioma and prolongs the survival of mice with experimental brain tumors[J]. *Glia*, 2006, 54(6): 526-535. DOI: 10.1002/glia.20401.
- [53] HURTADO P, PEH C A. LL-37 promotes rapid sensing of CpG oligodeoxynucleotides by B lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1425-1435. DOI: 10.4049/jimmunol.0902305.
- [54] WANG G, EPAND R F, MISHRA B, et al. Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2): 845-856. DOI: 10.1128/AAC.05637-11.
- [55] ZUO T, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(3): 214-218. DOI: 10.1111/1759-7714.12426.
- [56] HEILBORN J D, NILSSON M F, JIMENEZ C I, et al. Antimicrobial protein hCAP18/LL-37 is highly expressed in breast cancer and is a putative growth factor for epithelial cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(5): 713-719. DOI: 10.1002/ijc.20795.
- [57] HICKS D G, KULKARNI S. HER2+ breast cancer: review of biologic relevance and optimal use of diagnostic tools[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129(2): 263-273. DOI: 10.1309/99AE032R9FM8WND1.
- [58] WEBER G, CHAMORRO C I, GRANATH F, et al. Human antimi-

- crobal protein hCAP18/LL-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(1): R6. DOI: 10.1186/bcr2221.
- [59] 韩艳非, 袁红艳, 常雅萍. 基因转染LL-37/hCAP-18对人乳腺癌细胞凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(4): 385-387. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2007.04.018.
- [60] NEIDLE S. Human telomeric G-quadruplex: the current status of telomeric G-quadruplexes as therapeutic targets in human cancer[J]. *FEBS J*, 2010, 277(5): 1118-1125. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07463.x.
- [61] FOLINI M, GANDELLINI P, ZAFFARONI N. Targeting the telosome: therapeutic implications[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(4): 309-316. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.01.014.
- [62] JANA J, KAR R K, GHOSH A, et al. Human cathelicidin peptide LL37 binds telomeric G-quadruplex[J]. *Mol Biosyst*, 2013, 9(7): 1833-1836. DOI: 10.1039/c3mb70030e.
- [63] TUOMELA J M, SANDHOLM J A, KAAKINEN M, et al. Telomeric G-quadruplex-forming DNA fragments induce TLR9-mediated and LL-37-regulated invasion in breast cancer cells in vitro[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(2): 261-271. DOI: 10.1007/s10549-016-3683-5.
- [64] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- [65] HASE K, ECKMANN L, LEOPARD J D, et al. Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(2): 953-963.
- [66] KURODA K, FUKUDA T, YONEYAMA H, et al. Anti-proliferative effect of an analogue of the LL-37 peptide in the colon cancer derived cell line HCT116 p53^{+/+} and p53^{-/-}[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 829-834. DOI: 10.3892/or.2012.1876.
- [67] REN S X, SHEN J, CHENG A S, et al. FK-16 derived from the anti-cancer peptide LL-37 induces caspase-independent apoptosis and autophagic cell death in colon cancer cells. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63641[2018-05-20]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063641>. DOI:10.1371/journal.pone.0063641.
- [68] LI X, LI Y, HAN H, et al. Solution structures of human LL-37 fragments and NMR-based identification of a minimal membrane-targeting antimicrobial and anticancer region[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(17): 5776-5785. DOI: 10.1021/ja0584875.
- [69] NIEMIROWICZ K, PROKOP I, WILCZEWSKA A Z, et al. Magnetic nanoparticles enhance the anticancer activity of cathelicidin LL-37 peptide against colon cancer cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:3843-3853. DOI: 10.2147/IJN.S76104.
- [70] 董熠, 姚颐, 宋启斌, 等. 癌相关成纤维细胞的分化来源[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(2): 125-128. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.02.012.
- [71] CHOE C, SHIN Y S, KIM C, et al. Crosstalk with cancer-associated fibroblasts induces resistance of non-small cell lung cancer cells to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 3665-3678. DOI: 10.2147/OTT.S89659.
- [72] CHENG M, HO S, YOO J H, et al. Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8: 13-29. DOI: 10.2147/CEG.S70906.
- [73] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [74] KIM H J, HWANG S W, KIM N, et al. Helicobacter pylori and molecular markers as prognostic indicators for gastric cancer in Korea [J]. *J Cancer Prev*, 2014, 19(1): 56-67. PMID: 25337575.
- [75] HASE K, MURAKAMI M, IIMURA M, et al. 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. DOI:10.1053/j.gastro.2003.08.028.
- [76] WU W K, SUNG J J, TO K F, et al. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 178-186. DOI: 10.1002/jcp.22026.
- [77] YERLIKAYA A, OKUR E, BAYKAL A T, et al. A proteomic analysis of p53-independent induction of apoptosis by bortezomib in 4T1 breast cancer cell line[J]. *J Proteomics*, 2015, 113: 315. DOI: 10.1016/j.jprot.2014.09.010.
- [78] KRĘTOWSKI R, STYPUŁKOWSKA A, CECHOWSKA-PASKO M. Efficient apoptosis and necrosis induction by proteasome inhibitor: bortezomib in the DLD-1 human colon cancer cell line[J]. *Mol & Cell Biochem*, 2015, 398(1/2): 165-173. DOI: 10.1007/s11010-014-2216-y.
- [79] STEG A D, BURKE M R, AMM H M, et al. Proteasome inhibition reverses hedgehog inhibitor and taxane resistance in ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 7065. DOI: 10.18632/oncotarget.2295.
- [80] WU W K, CHO C H, LEE C W, et al. Proteasome inhibition: a new therapeutic strategy to cancer treatment[J]. *Cancer Lett*, 2010, 293(1): 15-22. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.12.002.
- [81] RICHARDSON P G, MITSIADES C, HIDESHIMA T, et al. Proteasome inhibition in the treatment of cancer. [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(2): 290-296. DOI: 10.4161/cc.4.2.1414.
- [82] 徐丽粉, 郭晓楠. 细胞周期蛋白E2与肿瘤[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(23): 1743-1747. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2007.23.046.
- [83] 孙宝华. 细胞周期蛋白与肿瘤[J]. *国外医学(分子生物学分册)*, 1996, 18(6): 278-281.
- [84] BARTEK J, LUKAS J. Pathways governing G1/S transition and their response to DNA damage[J]. *FEBS Letters*, 2001, 490(3): 117-122. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02114-7.
- [85] LI M, WU W, ZHANG L, et al. The Therapeutic effect of vitamin D3 in conjunction with cathelicidin for gastric cancer[J]. *Faseb J*, 2015, 29(1): 615-629.
- [86] FROHM M, AGERBERTH B, AHANGARI G, et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(24): 15258-15263.
- [87] KIM J E, KIM H J, CHOI J M, et al. The antimicrobial peptide human cationic antimicrobial protein-18/cathelicidin LL-37 as a putative growth factor for malignant melanoma[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(5): 959-967. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09957.x.
- [88] 刘佳, 瞿存业, 马蕾娜, 等. YB-1与肿瘤发生及治疗[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(7): 744-750. DOI: 10.3321/j.issn:1000-3282.2008.07.003.
- [89] HUBER M C, FALKENBERG N, HAUCK S M, et al. Cyr61 and YB-1 are novel interacting partners of uPAR and elevate the malignancy of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5305-5312. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-04-2216.

- nancy of triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44062-44075. DOI: 10.18632/oncotarget.9853
- [90] EL-NAGGAR A M, VEINOTTE C J, CHENG H, et al. Translational activation of HIF1alpha by YB-1 promotes sarcoma metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5): 682-697. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.003.
- [91] WANG Y, CHEN Y, GENG H, et al. Overexpression of YB1 and EZH2 are associated with cancer metastasis and poor prognosis in renal cell carcinomas[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 7159-7166. DOI: 10.1007/s13277-015-3417-z.
- [92] HYOOGOTANI A, ITO K, YOSHIDA K, et al. Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5): 375-384. DOI: 10.1016/j.clc.2011.11.006.
- [93] JIA J, ZHENG Y, WANG W, et al. Antimicrobial peptide LL-37 promotes YB-1 expression, and the viability, migration and invasion of malignant melanoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 240-248. DOI: 10.3892/mmr.2016.5978.
- [94] HENSEL J A, CHANDA D, KUMAR S, et al. LL-37 as a therapeutic target for late stage prostate cancer[J]. *Prostate*, 2011, 71(6): 659-670. DOI: 10.1002/pros.21282.
- [95] CHA H R, LEE J H, HENSEL J A, et al. Prostate cancer-derived cathelicidin-related antimicrobial peptide facilitates macrophage differentiation and polarization of immature myeloid progenitors to protumorigenic macrophages[J]. *Prostate*, 2016, 76(7): 624-636. DOI: 10.1002/pros.23155.
- [96] STONE S, CRAIG M, DEEBLE P. Human cathelicidin hCAP-18/LL-37 expression and subcellular localization in LNCaP and PC3 cell line models of prostate cancer: effects on growth, migration, and invasion (978.1)[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1_supplement): 971-978. DOI:10.1096/fasebj.28.1_supplement.978.1.
- [97] 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. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2016.34.006.
- [98] FATHY H, AMIN M M, EL-GILANY A H. Upregulation of human beta-defensin-3 and cathelicidin LL-37 in Kaposi's sarcoma[J/OL]. *F1000Res*, 2012, 1: 38[2018-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782342/>. DOI: 10.12688/f1000research.1-38.v2.
- [99] 曾琪. 抗菌肽 LL-37 在膀胱尿路上皮癌的表达研究[D]. 云南: 昆明医科大学, 2015.
- [100] AN L L, MA X T, YANG Y H, et al. Marked reduction of LL-37/hCAP-18, an antimicrobial peptide, in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Inter J Hematol*, 2005, 81(1): 45-47.
- [101] WANG W, ZHENG Y, JIA J, et al. Antimicrobial peptide LL-37 promotes the viability and invasion of skin squamous cell carcinoma by upregulating YB-1[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 499-506. DOI: 10.3892/etm.2017.4546.

[收稿日期] 2018-04-30

[修回日期] 2018-09-30

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭