本文引用：邱凤娇，陆永萍，杨寒凝，等. 抗菌肽 LL-37 的研究进展及其与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志，2026，34(10)：1019-1025.　　DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.10.012.

[文章编号]　1007-3949(2026)34-10-1019-07

·文献综述·

抗菌肽 LL-37 的研究进展及其与动脉粥样硬化的关系

邱凤娇[1,2]，陆永萍[2]，杨寒凝[2]，曹文琪[2]，杨舒婷[2]

1.昆明医科大学，云南省昆明市 650500；2.云南大学附属医院超声科，云南省昆明市 650000

[摘　要]　抗菌肽 LL-37(LL-37)作为人类天然免疫系统的重要效应分子，兼具广谱抗菌、免疫调节和促炎/抗炎双重功能。近年来研究发现，LL-37 在动脉粥样硬化(As)的发生发展中扮演复杂角色，其通过抗菌作用影响斑块微环境，调控炎症反应、氧化应激和血管平滑肌细胞(VSMC)的行为，参与斑块形成与稳定性的调节。本文系统综述 LL-37 的生物学特性、功能机制及其在 As 中的作用，以及其与线粒体 DNA(mtDNA)形成的 LL-37-mtDNA 复合物，旨在为靶向 LL-37-mtDNA 复合物的治疗策略提供理论依据。

[关键词]　抗菌肽 LL-37；　动脉粥样硬化；　LL-37-mtDNA 复合物；　炎症；　氧化应激；　免疫调节

[中图分类号]　R543.5　　[文献标识码]　A

Research progress on antimicrobial peptide LL-37 and its relationship with atherosclerosis

Qiu Fengjiao[1,2], Lu Yongping[2], Yang Hanning[2], Cao Wenqi[2], Yang Shuting[2]

1. *Kunming Medical University*, *Kunming*, *Yunnan* 650500, *China*; 2. *Department of Ultrasound*, *Affiliated Hospital of Yunnan University*, *Kunming*, *Yunnan* 650000, *China*

[**ABSTRACT**]　As a critical effector molecule of the human innate immune system, the antimicrobial peptide LL-37 possesses broad-spectrum antimicrobial activity, immunomodulatory effects, and dual pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. Recent studies have revealed that LL-37 plays a complex role in the initiation and progression of atherosclerosis (As). It affects the plaque microenvironment through its antimicrobial effects, regulates inflammatory responses, oxidative stress, and the behaviors of vascular smooth muscle cells (VSMC), and participates in the modulation of plaque formation and stability. This article systematically reviews the biological characteristics and functional mechanisms of LL-37, its role in As, and the LL-37-mtDNA complex formed by LL-37 and mtDNA, aiming to provide a theoretical basis for therapeutic strategies targeting the LL-37-mtDNA complex.

[**KEY WORDS**]　antimicrobial peptide LL-37;　atherosclerosis;　LL-37-mtDNA complex;　inflammation;　oxidative stress;　immunomodulation

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD)是全球范围内造成人群死亡和残疾的主要原因。抗菌肽 LL-37(leucine leucine-37，LL-37)是一种主要由中性粒细胞产生的抗菌肽(antimicrobial peptide，AMP)，已在动脉粥样硬化(atherosclerosis，As)斑块中被检出，且研究证实其与 As 的进展有关[1]。AMP 是真核生物抵御细菌和真菌侵袭的进化保守防御体系。在众多 AMP 亚型中，LL-37 是人体中唯一的 Cathelicidin 家族抗菌肽。除抗菌活性外，LL-37 还具备多重免疫调节功能，参与感染性疾病和自身免疫性疾病的发展，因此受到学术界广泛关注[2]。另有研究发现，LL-37 可与线粒体 DNA(mitochondrial DNA，mtDNA)结合形成 LL-37-mtDNA 复合物，这一发现也为 As 的治疗提供了不同的思路。

[收稿日期]　2025-08-07　　[修回日期]　2025-10-11

[基金项目]　国家自然科学基金项目(82260095)；云南省心血管超声创新团队(202305AS350021)；云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项(202301AY070001-216)

[作者简介]　邱凤娇，硕士研究生，研究方向为心血管超声，E-mail：qfengj@126.com。通信作者陆永萍，博士，教授，研究方向为心血管超声，E-mail：luyongp@163.com。

1 LL-37 的生物学特性

1.1 结构与来源

LL-37 属于 AMP，其啮齿动物同源物为组织蛋白酶相关抗菌肽（cathelicidin-related antimicrobial peptide，CRAMP）[3]。LL-37 在人体多处组织中均可检出，包括皮肤、胃肠道、泌尿生殖道以及肺部上皮层。该多肽可由多种上皮细胞和免疫细胞合成表达，例如中性粒细胞、单核细胞和肥大细胞。人阳离子抗菌蛋白 18（human cationic antimicrobial protein 18kDa，hCAP18）属于 Cathelicidin 家族，经丝氨酸蛋白酶 3 和激肽释放酶 5 切割后，释放出具有生物活性的 LL-37。LL-37 由 37 个氨基酸残基组成，多肽序列起始为两个亮氨酸残基，其分子结构包含高度保守的 N 端结构域和构成 AMP 的可变 C 端结构域[4]。多种因素能够上调 LL-37 的表达，促进该多肽在炎症部位的富集，典型诱导因素包括病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）和促炎性细胞因子[5]。hCAP18/LL-37 的生成过程如图 1 所示[6]。

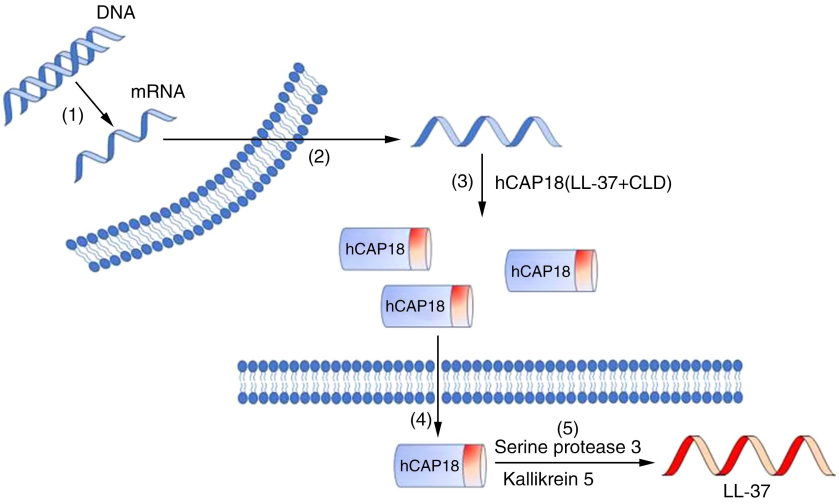


图 1. hCAP18/LL-37 生成过程

Figure 1. Generation process of hCAP18/LL-37

1.2 生物学功能

1.2.1 抗菌活性 LL-37 是人体中唯一的 Cathelicidin 家族抗菌肽，具有广谱抗菌活性。该分子凭借其阳离子疏水表面，能够与表面带负电荷的细菌、病毒和脂质体相结合，通过破坏细胞膜完整性直接裂解病原体，从而发挥抗菌作用[7]。不仅如此，当病原微生物入侵机体时，LL-37 还可刺激中性粒细胞发生核膜分解、染色质解螺旋和细胞膜破裂等一系列变化，进而释放出由 DNA 纤维网、组蛋白和颗粒蛋白组成的中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular trap，NET）。NET 能够捕获微生物，并通过其相关组分（如 DNA、组蛋白、颗粒衍生蛋白和肽）发挥抗菌活性[8]。Cathelicidin 的抗菌作用已在小鼠模型中得到证实：与正常小鼠相比，CRAMP 基因敲除小鼠对感染的易感性显著上升，更容易发生 A 组链球菌伤口感染，且牛痘病毒感染后的病情更为严重[9]。上述研究均证实了 Cathelicidin 兼具抗菌及抗病毒的功能。

1.2.2 免疫调节 LL-37 除了具有抗菌活性外，还直接或间接参与炎症过程，包括吸引炎症细胞、调控非免疫细胞分泌炎症因子并将其富集至损伤部位，以清除入侵的病原体等[10]。日益增多的研究表明，LL-37 对免疫调节具有多重作用，并可与其他活性物质发挥协同效应。它能促进免疫细胞向促炎效应表型分化，刺激免疫细胞分泌促炎性细胞因子、趋化因子、共刺激因子及诱导细胞受体表达等，从而增强免疫反应，发挥抗感染和抗肿瘤作用[11]。在炎症环境中，LL-37 通过调节促炎和抗感染功能，进一步加速 As 进程，促使斑块向不稳定方向发展。另一方面，LL-37 还具有抑制炎症和促进致癌的能力。它能促进抗炎细胞因子的释放，诱导抗炎细胞因子白细胞介素 10（interleukin-10，IL-10）的生成，中和细菌脂多糖（lipopolysaccharide，LPS），抑制促炎性细胞因子的释放，从而限制炎症扩散，维持机体免疫系统的平衡与稳定。在肿瘤环境中，LL-37 可促进巨噬细胞向抗炎 M2 型极化，同时将具有促

癌作用的间充质干细胞募集至肿瘤部位,增强免疫抑制作用,促进肿瘤发生[12]。

1.2.3　伤口修复与血管生成　　LL-37 广泛参与皮肤生物学过程,既有助于抗感染,也促进伤口愈合。在组织损伤修复中,LL-37 可刺激成纤维细胞增殖和角质形成细胞迁移,诱导新生血管形成,并调节细胞的凋亡[13]。新生血管形成是组织修复和伤口愈合的先决条件,作为钙信号传导的激动剂,LL-37 可通过前列腺素 E2 受体 EP3 亚型信号通路诱导血管生成,同时,它还可与 G 蛋白耦联受体相互作用,激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR),促进角质形成细胞迁移,达到愈合伤口的效果[14]。Koczulla 等[15]也证明了 LL-37 可直接结合内皮细胞(endothelial cell,EC)表面表达的功能性受体甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2,FPR2),诱导血管生成。然而,对于 As 而言,斑块内新生血管的增加恰恰与其不稳定性密切相关。因此,LL-37 促进血管生成的能力对 As 未必产生积极影响。

2　LL-37 与动脉粥样硬化的关系

2.1　动脉粥样硬化的病理机制与微环境特征

As 是一种慢性炎症性疾病,其病理过程以 EC 反复损伤为核心驱动因素,涉及脂质沉积致内皮损伤、单核细胞进一步浸润形成泡沫细胞(foam cell,FC)以及斑块破裂等环节。高血脂、高血糖、高血压及吸烟是 As 形成的危险因素[16-17]。在 As 的病理进程中,EC 损伤是始动环节。EC 损伤导致内皮屏障功能障碍,细胞通透性增强,促使低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)进一步浸润并加重 EC 损伤[18]。积聚于细胞外基质(extracellular matrix,ECM)中的 LDL 可激活机体免疫系统,促进炎症细胞的激活、募集和永久迁移化[19]。单核细胞被募集至损伤部位后,进入动脉中膜分化为巨噬细胞,通过吞噬 LDL 及其他病原体形成 FC。同时,损伤处的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)分泌 EMC,与大量 FC 共同构成纤维帽,纤维帽坏死崩解后即形成 As 斑块[20]。

As 不仅表现为局灶性斑块缓慢扩大的过程,更是一个动态演变的过程,斑块内微环境成分呈周期性变化。作为一个连续过程,As 斑块始终伴随着其成分的动态调整[21]。斑块微环境是由多种细胞和分子组成的高度复杂的物理生化环境,包括中性粒细胞、单核/巨噬细胞及 VSMC 等,微环境的变化也可对巨噬细胞的功能产生显著影响。此外,大量研究表明,局部微环境(如动脉力学特性、基质重塑和脂质沉积)通过调控血管细胞功能,对斑块形成的易感性起着至关重要的作用[22]。

2.2　LL-37 在动脉粥样硬化发展中的作用机制

2.2.1　抗菌作用　　As 的致病因素不仅包括血脂异常和高血压,持续的细菌感染也是其重要病因之一[23]。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁外膜的主要成分,也是 As 的潜在致病因素。LL-37 与 LPS 结合,既可中和内毒素,又能发挥其阳离子 AMP 的特性,进一步插入斑块内细菌的外膜,并通过形成孔道等方式破坏细菌细胞膜完整性,导致细菌裂解死亡,从而间接发挥杀菌效应,同时减轻由感染驱动的炎症反应[24]。Kai-Larsen 等[25]的研究表明,LL-37 还可通过直接透化细菌细胞壁而杀灭斑块内细菌。值得注意的是,清除细菌所需 LL-37 浓度相对较高,其临床应用前景还有待进一步验证。

2.2.2　免疫调控　　LL-37 在 As 病灶中过度蓄积时,可通过上调血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)表达并促进巨噬细胞向 M1 型极化,从而加剧 As 进程[26]。衰老的 EC 呈现基础促炎表型,表现为细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)表达升高和核因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)p65 亚基磷酸化水平提升。与非衰老细胞相比,LL-37 刺激可进一步增加衰老 EC 中 ICAM-1 的表达,且 NF-κB p65 信号通路在受 LL-37 刺激的衰老 EC 中也更为活跃,提示其促炎能力增强[27]。然而,部分与之矛盾的临床研究显示,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9)信号通路可通过上调 As 相关的经典促炎途径促进血管炎症,而 LL-37 对 PCSK9 升高所诱导的炎症反应具有抑制作用[28]。因此,LL-37 在 As 中扮演的角色仍存在争议。

2.2.3　氧化应激与脂质代谢　　炎症级联反应的复杂扩增与 As 病变的形成密切相关[29]。As 的病程通常由内皮功能障碍和结构改变所引发,导致脂质摄取和沉积增加,尤其以血液中 LDL 为著[20]。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)颗粒通过触发 EC 中黏附分子和趋化因子的表达,促进白细胞-内皮相互作用。LL-37 可通过调控核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1,HO-1)信号通路减轻氧化应激;而高浓度的活性氧(reactive oxygen species,ROS)则通过增加

ox-LDL 的形成、促进胰岛素抵抗和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的激活等途径,间接加速 As 的炎症进程,促进 LDL 氧化和 FC 形成[30]。

2.2.4 斑块稳定性 在斑块中,LL-37 可能通过调控骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)信号通路影响矿化进程,使血管壁中出现异常的钙磷结晶沉积(类似骨形成),这可能影响 As 斑块的稳定[31]。Zhang 等[32]发现 LL-37 能够诱导人单核细胞分化为一种新型成骨细胞,这也可以辅助证明 LL-37 在钙化过程中具有潜在作用。Chernomordik 等[33]研究表明,As 中组织钙化途径失调可能由记忆 T 细胞介导,而 LL-37 是银屑病患者的 T 细胞自身抗原。此外,LL-37 可能通过 Caspase 依赖途径促进巨噬细胞和树突状细胞凋亡,这些凋亡细胞可促进炎症因子的释放,如 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等,在形成斑块坏死核心的同时增强全身免疫反应[34]。

2.2.5 斑块再内皮化 LL-37 通过抑制 EC 凋亡维持血管屏障完整性,从而延缓 As 的进展。EC 损伤是 As 的核心环节,邻近血管的 EC 迁移和增殖可有效减缓炎症的发展及 VSMC 的积聚,从而抑制新内膜生成,但同时也增加了斑块的不稳定性[35]。研究表明,在 As 发展早期,中性粒细胞发挥重要的修复作用,LL-37 沉积在 EC 内,调节细胞再内皮化。同时,LL-37 以 FPR2 依赖性方式保护血管生成早期生长细胞(early outgrowth cell, EOC)免受凋亡,为炎症条件下 EOC 的积累提供辅助机制,使其能被募集至损伤部位,从而加速再内皮化并延缓新内膜增生[36]。

3 LL-37 在动脉粥样硬化中的潜在保护机制

3.1 抗菌防御

LL-37 的抗菌活性可抑制病原体生长,减少细菌感染引起的炎症反应和组织损伤。在 As 斑块中,可能存在少量细菌感染,包括肺炎衣原体、幽门螺杆菌和单纯疱疹病毒[37]。尽管部分 As 患者血清学检测幽门螺杆菌阳性,但迄今尚未从任何 As 斑块中分离出该细菌,这与 LL-37 对幽门螺杆菌的强效杀菌作用密切相关。与幽门螺杆菌不同,肺炎衣原体虽可从 As 斑块中分离出来,但 LL-37 仍对其具有一定程度的抑制作用[38]。

3.2 免疫调节平衡

在一定条件下,LL-37 可通过调节免疫细胞平衡发挥保护作用。例如,LL-37 可促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的功能和分化,抑制过度免疫反应,减轻血管壁炎症损伤[39]。另一方面,LL-37 主要表现为促炎作用,炎症对平滑肌功能和纤维帽形成产生负向调控,促炎性细胞因子 IL-1β 可抑制血小板源性生长因子 BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)诱导的 VSMC 迁移和新内膜形成。此外,Egea 等[40]发现 let-7f 通过 LL-37/FPR2 信号通路促进人间充质干细胞(human mesenchymal stem cell, hMSC)对 As 的趋化性,并证实 hMSC 在与人体斑块微环境接触后可产生潜在的 As 保护特性。

4 靶向 LL-37 和 LL-37-mtDNA 复合物的治疗策略

mtDNA 可作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)被模式识别受体识别,被认为是先天免疫系统激活的主要参与者,并与母系遗传性线粒体疾病密切相关[41]。Zhang 等[42]研究发现,LL-37-mtDNA 复合物可促进 As 的进展,在载脂蛋白 E 缺陷小鼠的 As 斑块和血浆中,LL-37-mtDNA 复合物大量富集。此外,LL-37-mtDNA 复合物能够保护 mtDNA 免受脱氧核糖核酸酶Ⅱ(deoxyribonuclease Ⅱ, DNase Ⅱ)降解,并逃避自噬系统的识别,进而激活 Toll 样受体 9(Toll-like receptor 9, TLR9),诱导浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)分泌 α 干扰素(interferon-α, IFN-α)(图 2)。TLR9 在 mtDNA 介导的促炎效应中发挥重要作用。TLR9 最初定位于内质网,当细胞受到非甲基化 DNA 刺激时,TLR9 向核内体迁移,触发促炎性细胞因子的分泌。由于 LL-37-mtDNA 复合物可免受 DNase Ⅱ降解和自噬识别,TLR9 可持续识别 mtDNA,进而激活并介导炎症反应,诱导趋化因子和细胞因子的自身免疫性释放。这意味着细胞内的 LL-37-mtDNA 复合物难以被清除,可能导致 TLR9 信号通路的持续激活[43]。Zielke 等[44]进一步证实,LL-37-mtDNA 复合物在激活 pDC、中性粒细胞和人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)中起关键作用,并通过逃避 DNase Ⅱ降解和自噬途径加重 As 病变的形成。因此,靶向破坏 LL-37-mtDNA 复合物可能为 As 的预防和治疗提供新的策略。

5 讨论与展望

迄今,内皮损伤-反应-炎症学说仍是 As 的核心

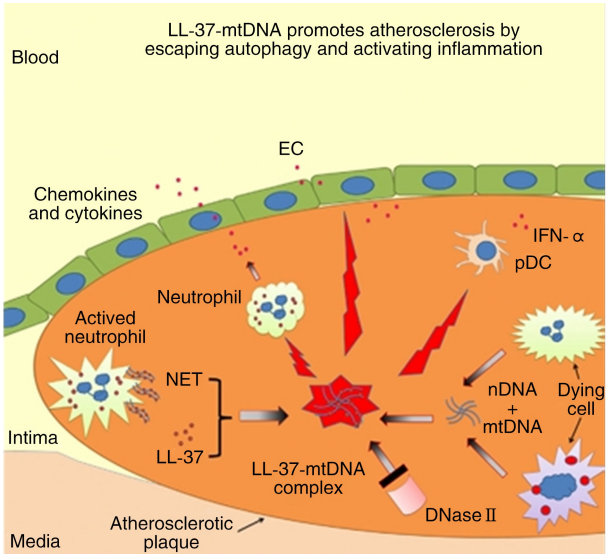


图 2. LL-37-mtDNA 复合物作用机制图

Figure 2. Action mechanism of LL-37-mtDNA complex

理论[45]。该学说认为,高脂血症及高血压等危险因素可破坏内皮完整性,继而触发炎症反应。初始阶段的炎症本属修复性应答,但持续存在的有害刺激(如高脂血症)使损伤与炎症信号形成正反馈循环,修复过程逐渐转变为病理性损伤,As 斑块因而被视为“无法愈合的伤口”。LL-37 作为一种 AMP,在 As 进程中呈现双向调控作用:一方面,在炎症微环境下表现为促炎效应,加剧斑块进展;另一方面,兼具抗菌、减轻氧化应激、调控斑块矿化、促进再内皮化及抑制新内膜增生等保护效应。鉴于其角色复杂且结论不一(表 1 尚未涵盖全部功能),深入探究 LL-37 在 As 中的机制尤为必要。

表 1. LL-37 在 As 发展中的作用

Table 1. Roles of LL-37 in the progression of As

作用机制	具体过程	对 As 的影响
直接抗菌	破坏病原体膜结构,中和细菌毒素	保护性:抑制斑块内感染
免疫调节	趋化免疫细胞,调节炎症因子释放	双重性:炎症环境中促炎,免疫反应过度则抑制
诱导血管生成	促进斑块内新生血管生成	致病性:使斑块向不稳定方向发展
稳定斑块	促进矿化进程,形成斑块坏死核心	保护性:增强斑块稳定性
影响 EC	加速再内皮化和延缓新内膜增生	保护性:促进血管内壁功能性愈合
与 mtDNA 结合	形成复合物,激活 TLR9,导致持续炎症	致病性:持续炎症,加剧斑块易损性

针对这一矛盾特性,结合靶向治疗技术的进展,本课题组提出新的干预策略:基于超声靶向微泡破坏(ultrasound targeted microbubble destruction,UTMD)技术,制备抗 LL-37-mtDNA 复合物的抗体,并将其耦联超声微泡,以实现对 As 斑块区域的主动靶向。UTMD 通过超声波诱导微泡振荡或破裂,产生声空化效应及机械微流控作用(包括声孔效应和剪切应力),从而增强局部血管通透性与药物渗透性,促进治疗性抗体在斑块处富集。该策略为精准解析 LL-37-mtDNA 复合物的功能机制及开发靶向治疗手段奠定了基础。本综述系统梳理了 LL-37 的生物学特性、功能及其参与 As 的分子机制,明确其“双刃剑”属性(兼具促炎与保护效应),并提出临床转化方向——通过调节斑块内 LL-37 活性平衡来阐明其病理生理意义。特别指出,LL-37-mtDNA 复合物可能成为 As 治疗的潜在靶点,这将填补该领域针对性研究的文献空白。

[参考文献]

[1] Chen R, Zhao H, Zhou J, et al. Prognostic impacts of LL-37 in relation to lipid profiles of patients with myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1482.

[2] Wei X, Zhang L, Yang Y, et al. LL-37 transports immunoreactive cGAMP to activate sting signaling and enhance interferon-mediated host antiviral immunity[J]. Cell Rep, 2022, 39(9): 110880.

[3] Leite M L, Duque H M, Rodrigues G R, et al. The LL-37 domain: a clue to cathelicidin immunomodulatory response?[J]. Peptides, 2023, 165: 171011.

[4] 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.

[5] Bhattacharjya S, Zhang Z, Ramamoorthy A. LL-37: structures, antimicrobial activity, and influence on amyloid-related diseases[J]. Biomolecules, 2024, 14(3): 320.

[6] Svensson D, Nilsson B O. Human antimicrobial/host defense peptide LL-37 May prevent the spread of a local infection through multiple mechanisms: an update[J]. Inflamm Res, 2025, 74(1): 36.

[7] Nagaoka I, Kuwahara-Arai K, Tamura H, et al. Augmentation of the bactericidal activities of human cathelicidin CAP18/LL-37-derived antimicrobial peptides by amino acid substitutions[J]. Inflamm Res, 2005, 54(2): 66-73.

[8] 陈 欣, 朱晶静, 杨晓帆, 等. 中性粒细胞胞外陷阱各组分对动脉粥样硬化的作用和机制研究进展[J]. 生理学

报, 2025, 77(1): 107-119.
Chen X, Zhu J J, Yang X F, et al. Research progress on the impact and mechanism of neutrophil extracellular traps (NETs) components in atherosclerosis[J]. Acta Physiol Sin, 2025, 77(1): 107-119.

[9] Biswas D, Ambalavanan P, Ravins M, et al. LL-37-mediated activation of host receptors is critical for defense against group A streptococcal infection[J]. Cell Rep, 2021, 34(9): 108766.

[10] Memariani M, Memariani H. Antifungal properties of cathelicidin LL-37: current knowledge and future research directions[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2023, 40(1): 34.

[11] Keshri A K, Rawat S S, Chaudhary A, et al. LL-37, the master antimicrobial peptide, its multifaceted role from combating infections to cancer immunity[J]. Int J Antimicrob Agents, 2025, 65(1): 107398.

[12] Zhang H, Zhen J, Zhang R, et al. Cathelicidin hCAP18/LL-37 promotes cell proliferation and suppresses antitumor activity of 1, 25(OH)2D3 in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 27.

[13] Chinipardaz Z, Zhong J M, Yang S. Regulation of LL-37 in bone and periodontium regeneration[J]. Life (Basel), 2022, 12(10): 1533.

[14] Lee H J, Hong Y J, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 12035.

[15] Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18[J]. J Clin Invest, 2003, 111(11): 1665-1672.

[16] Aleksandrowicz M, Konop M, Rybka M, et al. Dysfunction of microcirculation in atherosclerosis: implications of nitric oxide, oxidative stress, and inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6467.

[17] Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3346.

[18] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 张 莎, 吴 弘. 血管壁细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 85-92.
Nuerkezi A, Zhang S, Wu H. Research progress of vascular wall cells in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(1): 85-92.

[19] 刘 昊, 李 响. 冠状动脉疾病发病机制及治疗策略研究进展[J]. 生物技术进展, 2025, 15(2): 254-262.
Liu H, Li X. Research progress on pathogenic mechanisms and treatment strategy of coronary artery disease[J]. Curr Biotechnol, 2025, 15(2): 254-262.

[20] 张馨予, 谢子月, 王梓安, 等. 动脉粥样硬化中抗内皮功能障碍的治疗进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 721-728.
Zhang X Y, Xie Z Y, Wang Z A, et al. Progress in the treatment of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(8): 721-728.

[21] He H, Han Q, Wang S, et al. Design of a Multifunctional nanozyme for resolving the proinflammatory plaque microenvironment and attenuating atherosclerosis[J]. ACS Nano, 2023,17(15):14555-14571.

[22] Xiao Q, Hou R, Xie L, et al. Macrophage metabolic reprogramming and atherosclerotic plaque microenvironment: fostering each other? [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(5): e1257.

[23] Miao S, Liu H, Yang Q, et al. Cathelicidin peptide LL-37: a multifunctional peptide involved in heart disease[J]. Pharmacol Res, 2024, 210: 107529.

[24] Pussinen P J, Tuomisto K, Jousilahti P, et al. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(6): 1433-1439.

[25] Kai-Larsen Y, Agerberth B. The role of the multifunctional peptide LL-37 in host defense[J]. Front Biosci, 2008, 13:3760-3767.

[26] Dhiman A, Talukdar S, Chaubey G K, et al. Regulation of macrophage cell surface GAPDH alters LL-37 internalization and downstream effects in the cell[J]. J Innate Immun, 2023, 15(1): 581-598.

[27] Suzuki K, Ohkuma M, Nagaoka I. Bacterial lipopolysaccharide and antimicrobial LL-37 enhance ICAM-1 expression and NF-κB p65 phosphorylation in senescent endothelial cells[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(4): 1187-1196.

[28] Sun H, Krauss R M, Chang J T, et al. PCSK9 deficiency reduces atherosclerosis, apolipoprotein B secretion, and endothelial dysfunction[J]. J Lipid Res, 2018, 59(2): 207-223.

[29] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131.

[30] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241.

[31] Ma Y, Liu X, Dai R, et al. LL-37 regulates odontogenic differentiation of dental pulp stem cells in an inflammatory microenvironment[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 469.

[32] Zhang Z, Shively J E. Generation of novel bone forming cells (monoosteophils) from the cathelicidin-derived peptide LL-37 treated monocytes[J]. PLoS One, 2010, 5

(11): e13985.
[33] Chernomordik F, Cercek B, Lio W M, et al. The role of T cells reactive to the cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in acute coronary syndrome and plaque calcification [J]. Front Immunol, 2020, 11: 575577.
[34] Zhang S, Lv Y, Luo X, et al. Homocysteine promotes atherosclerosis through macrophage pyroptosis via endoplasmic reticulum stress and calcium disorder[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 73.
[35] Suzuki K, Ohkuma M, Nagaoka I. Human cathelicidin peptide LL-37 induces endothelial-to-mesenchymal transition [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2025, 89(10): 1464-1473.
[36] Suzuki K, Ohkuma M, Someya A, et al. Human Cathelicidin Peptide LL-37 Induces Cell Death in Autophagy-Dysfunctional Endothelial Cells[J]. J Immunol, 2022, 208(9):2163-2172.
[37] Ridyard K E, Overhage J. The potential of human peptide LL-37 as an antimicrobial and anti-biofilm agent[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(6): 650.
[38] Yuan Y, Li J, Wei G, et al. Exploring the antimicrobial potential of LL-37 derivatives: recent developments and challenges[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2025, 11(6): 3145-3164.
[39] Kang B M, Seo E, Ahn J M, et al. Niclosamide alleviated skin inflammation and restored the balance between effector and regulatory T cells in skin[J]. Biomol Ther (Seoul), 2025, 33(4): 735-745.
[40] Egea V, Megens R T A, Santovito D, et al. Properties and fate of human mesenchymal stem cells upon miRNA let-7f-promoted recruitment to atherosclerotic plaques[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(1): 155-166.
[41] Lyu Y, Wang T, Huang S, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and metabolism in the regulation of innate immunity[J]. J Innate Immun, 2023, 15(1): 665-679.
[42] Zhang Z, Meng P, Han Y, et al. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition[J]. Immunity, 2015, 43(6): 1137-1147.
[43] Saber M M, Monir N, Awad A S, et al. TLR9: A friend or a foe[J]. Life Sci, 2022,307:120874.
[44] Zielke C, Nielsen J E, Lin J S, et al. Between good and evil: complexation of the human cathelicidin LL-37 with nucleic acids[J]. Biophys J, 2024, 123(11): 1316-1328.
[45] Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms [J]. Cell Death Dis, 2024,15(11):817.
(此文编辑 王颖)

(上接第 951 页)
[22] Jiao X Y, Guo D C, Li W L, et al. Foam cells: tracing the diverse cellular origins and their linked signaling pathways[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1382.
[23] 吴春林, 胡亚男, 刘毅强, 等. 大黄酚调节 NF-κB/HMGB1-PI3K/Akt/mTOR 轴抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(23): 6439-6449.
Wu C L, Hu Y N, Liu Y Q, et al. Mechanism of chrysophanol in inhibiting ox-LDL-induced macrophage foaminess through NF-κB/HMGB1-PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(23): 6439-6449.
[24] Wang Z, Zhou L, Zhang X, et al. Narcissoside attenuates atherosclerosis by suppressing CD36-mediated foam cell formation via upregulation of NR4A1 [J]. Chin Med, 2026, 21(1): 136.
[25] Stein S, Lohmann C, Schäfer N, et al. SIRT1 decreases LOX-1-mediated foam cell formation in atherogenesis[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2301-2309.
[26] Li Z Y, Zou X Y, Lu R Z, et al. Arsenic trioxide alleviates atherosclerosis by inhibiting CD36-induced endocytosis and TLR4/NF-κB-induced inflammation in macrophage and ApoE$^{-/-}$ mice[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 128: 111452.
[27] Yang Y, Shen S, Guan Y, et al. Isolinderalactone attenuates atherosclerosis through inhibiting NF-κB-mediated inflammation in macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2026, 168(Pt 2): 115848.
[28] Liu Q Y, Fan J, Bai J, et al. IL-34 promotes foam cell formation by enhancing CD36 expression through p38 MAPK pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17347.
[29] Rahaman S O, Lennon D J, Febbraio M, et al. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation[J]. Cell Metab, 2006, 4(3): 211-221.
[30] Morin M D, Wang Y, Jones B T, et al. Diprovocims: a new and exceptionally potent class of toll-like receptor agonists[J]. J Am Chem Soc, 2018, 140(43): 14440-14454.
[31] Su L J, Wang Y, Wang J M, et al. Structural basis of TLR2/TLR1 activation by the synthetic agonist diprovocim [J]. J Med Chem, 2019, 62(6): 2938-2949.
(此文编辑 许雪梅)