

发酵支原体 MALP-2 生物学作用研究进展

梁珂莹¹, 刘 君^{1,2#}, 曾焱华², 何 军^{1*}

(1. 南华大学附属南华医院检验科, 湖南 衡阳 421002; 2. 南华大学衡阳医学院病原生物学研究所, 特殊病原体防控湖南省重点实验室, 湖南 衡阳 421001)



何军, 医学博士, 主任技师, 副教授, 硕士生导师, 南华大学附属南华医院检验科主任和检验医学教研室主任, 中国微生物协会支原体学组委员, 湖南省医学会检验专业委员会委员, 湖南省医师学会检验医师分会委员, 湖南省健康服务协会医卫检验分会理事, 衡阳市医学会检验专业委员会副主任委员, 衡阳市检验质量控制中心副主任委员。主要从事支原体的致病机制与诊断研究; 主持国家自然科学基金 1 项、湖南省自然科学基金 2 项, 湖南省卫生厅重点课题 1 项, 湖南省卫生厅一般课题 1 项, 湖南省教育厅一般课题 1 项, 参与国家级科研课题 11 项, 在国内外发表学术论文 20 余篇。

摘要: 巨噬细胞活化脂肽-2 (MALP-2) 是发酵支原体 (Mf) 上极具代表性的外膜脂肽, N 端为特殊的二酰半胱氨酸残基结构。MALP-2 是一把“双刃剑”, 在致炎与抗炎、细胞凋亡与抗凋亡、免疫佐剂、生物协同与抑制、血管损伤和血管修复等方面发挥重要作用。因此, 了解 MALP-2 复杂的生物学作用能为理解 Mf 的致病机制及其临床治疗方案提供依据, 同时也为 MALP-2 的临床应用提供理论基础。

关键词: 发酵支原体; 巨噬细胞活化脂肽-2; 生物学作用; 致病机制

中图分类号: R375.3

文献标识码: A

The progress of immunologic mechanisms of mycoplasma fermentans macrophage-activating lipopeptide-2

LIANG Keying¹, LIU Jun^{1,2#}, ZENG Yanhua², HE Jun^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanhua Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan, China; 2. Institute of Pathogenic Biology, Hengyang Medical College, University of South China; Hunan Provincial Key Laboratory for Special Pathogens Prevention and Control, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: Macrophage-activating lipopeptide-2 (MALP-2) is a classical mycoplasma-derived outer membrane lipopeptide on Mycoplasma fermentans (Mf) with a special diacylated cysteine residue structure at the N-terminal. MALP-2 poses as a double-edged sword that plays an important role in inflammation and anti-inflammation, apoptosis and anti-apoptosis, immune adjuvant, biological synergy, biological inhibition, vascular injury and vascular repair, etc. Therefore, making out the complex immunologic mechanisms of MALP-2 can provide a basis for understanding the pathogenesis of Mf and its clinical treatment, which also provides a theoretical basis for the clinical application of MALP-2.

Key words: mycoplasma fermentans; macrophage-activating lipopeptide-2; immunologic mechanisms; pathogenesis

收稿日期: 2020-05-07; 修回日期: 2020-08-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31100137); 湖南省自然科学基金资助项目 (2018JJ6072); 湖南省卫生健康委科研重点课题 (20201915)。

* 通信作者, E-mail: junhe2008@163.com. #并列第一作者。

发酵支原体 (Mycoplasma fermentans, Mf) 是一类缺乏细胞壁的原核细胞型微生物, 具有可塑多形性。Mf 常寄居于健康人群及先天免疫缺陷患者的黏膜部位, 能引起呼吸道疾病、关节炎、泌尿生殖道

感染及慢性疲劳综合症等疾病,并与人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染发展存在一定的相关性。Mf 的膜脂蛋白被认为是其主要的免疫原,可直接参与和宿主的相互作用,成为 Mf 主要致病因素之一。在这些致病相关膜结构分子中,巨噬细胞活化脂肽-2(Macrophage-activating lipopeptide-2, MALP-2)能够活化巨噬细胞,且常作为支原体膜脂蛋白的代表分子得到广泛研究,本文就 MALP-2 的生物学作用的最新研究进展作一综述。

1 MALP-2 的分子结构特点

与其它支原体一样, Mf 的细胞膜主要由脂质双分子层和膜蛋白组成,膜蛋白又包括膜本体蛋白和外周膜蛋白。前者紧密镶嵌于细胞膜中,需要用去污剂才能分离;后者又被称为膜脂蛋白,靠静电作用与膜连接,容易释放。MALP-2 与很多支原体脂蛋白的结构相似,其 N 端有一个二酰甘油-半胱氨酸结构,通过二酰甘油的两条脂肪酸链锚定于细胞膜上,并且可通过人工合成获得,避免了直接提取脂蛋白被内毒素污染的风险^[1-2]。绝大多数细菌脂蛋白(Bacterial lipoproteins, BLP) N 端为三酰化半胱氨酸残基,而 MALP-2 的 N 端为二酰化半胱氨酸残基,这可能是导致两者致病机制不同的主要原因之一^[3]。MALP-2 与模拟合成的二酰脂肽 Pam2CSK4 具有相同的脂质部分,但其多肽部分不同,从而导致对自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK 细胞)活化作用存在差异^[4]。MALP-2、BLP 与 Pam2CSK4 的分子结构比较见图 1。由此推测, MALP-2 与其它物质在分子结构上的差异决定了其作用位点及作用方式的特异性。

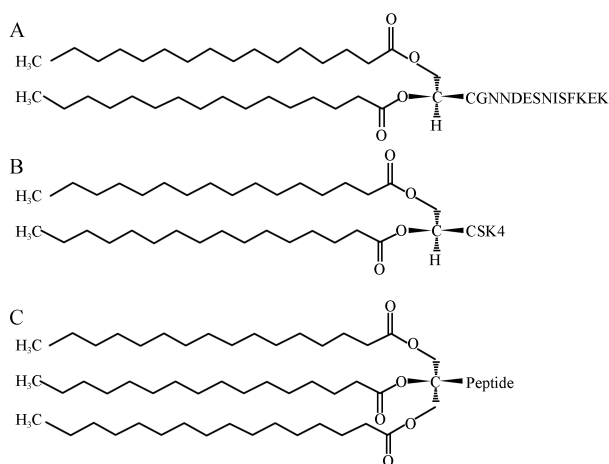


图 1 MALP-2、BLP 与 Pam2CSK4 的分子结构图

A: MALP-2 分子结构图; B: Pam2CSK4 分子结构图; C: BLP 分子结构图

2 MALP-2 的生物学作用

MALP-2 作为脂质相关膜蛋白(Lipid associated membrane proteins, LAMPs)的代表被广泛应用到研究中,具有非常重要的生物活性作用。支原体的脂质相关膜蛋白作为其致病的主要毒力因子,常与单核/巨噬细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)结合,激活丝裂原蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及核转录因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)和激活子蛋白-1(Activator protein 1, AP-1),诱导细胞产生各种炎症细胞因子,如白细胞介素 1(Interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(Interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)等^[5]。TLR6 协同 TLR2 识别并结合 MALP-2,介导细胞内信号通路,发挥其生物活性作用,二者在特定细胞表面的表达决定了 MALP-2 作用细胞的类型。但 MALP-2 的作用并不局限于表达 TLR2 及 TLR6 的细胞,提示 MALP-2 并不只依赖 TLR2/6 途径发挥其生物活性作用,可能还存在其它介导途径。MALP-2 的生物学作用是多方面的,本文从以下几个方面进行阐述。

2.1 致炎与抗炎作用

MALP-2 结合 TLR2/6 激活 NF- κ B 通路可诱导羊膜间充质细胞分泌 IL-6、白细胞介素 8(Interleukin 8, IL-8)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)引起强烈的炎症反应,导致胎膜早破^[6]。有文献报道, MALP-2 不仅诱导激活脐带的间充质干细胞中 IL-1 β 、白细胞介素 4(Interleukin 4, IL-4)、IL-6、TNF- α 及趋化因子配体 CCL1、CCL4 等细胞因子的表达,也诱导中性粒细胞趋化因子 IL-8 及生长调节致癌基因 GRO- α 与单核细胞趋化因子 MCP-1、MIP-1 α 及 MIP-1 β 的产生,促进白细胞浸润^[7]。除此之外, MALP-2 可诱导大量中性粒细胞及巨噬细胞在小鼠肺组织浸润,并能显著诱导肺血管中血管细胞粘附分子-1 的表达^[8]。MALP-2 能诱导细胞因子、一氧化氮产生及使抗原呈递细胞成熟^[9],也可上调树突状细胞(Dendritic cells, DC)表面簇分化抗原 CD40、CD54、CD80、CD83、CD86、人类白细胞抗原 HLA-ABC 及主要组织相容性复合体 MHC II 的表达,诱导 DC 成熟,使其发挥抗原呈递等作用^[10-11]。Mitsunari M 等^[12]人发现, MALP-2 经 NF- κ B 及 MAPK 通路介导人胎盘滋养层细胞以浓度依赖的方式诱导产生环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及其代谢产物前列腺素 E2(Prostaglandin E2, PGE2)。

此外, MALP-2 经 TLR2/6 及 NF- κ B 通路诱导小鼠巨噬细胞表达诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[13]。MALP-2 还可诱导内皮细胞 NADPH 氧化酶 NOX2 及其产物活性氧 ROS 的生成, 上调 GM-CSF 的释放^[14]。以上研究表明, MALP-2 通过激活细胞因子、趋化因子、炎症相关酶及其代谢产物等多种炎症相关因子从而发挥致炎作用。

有趣的是, MALP-2 能减低过敏性哮喘小鼠的炎症反应, 显著刺激小鼠肥大细胞分泌生物调节因子白细胞介素 10(Interleukin 10, IL-10)^[15]。MALP-2 经 MAPK 及 Nrf2 通路诱导人单核细胞血红素加氧酶 1(Heme oxygenase 1, HO-1) 的表达, 进而下调 COX-2 表达, 以及经 TLR2/6、Btk、Mal 及 c-Src 通路激活 PI3K, 进而激活 Nrf2, 诱导 HO-1 的产生, 从而发挥其抗炎作用^[16-17]。由此可见, MALP-2 除了激发炎症反应, 还可下调炎症反应, 尽管调控的炎症因子不尽相同, 但对机体也具有类似双重调控作用。

2.2 细胞凋亡与抗凋亡作用

Into T 等^[18]发现, MALP-2 经 TLR2/6 与 NF- κ B 通路诱导细胞凋亡, 其 NF- κ B 通路由 MyD88/FADD 部分介导, 而细胞凋亡受 p38 MAPK 与 MyD88/FADD 调节。有文献报道称, MALP-2 抑制线粒体膜电位的降低, 下调活化的 Caspase-8, 从而抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡^[19]。另外, MALP-2 也对中性粒细胞的细胞凋亡发挥短效的抑制作用^[20]。因此, MALP-2 除了诱导细胞凋亡外, 亦可对细胞凋亡进行负向调控, 这可能随 MALP-2 诱导浓度、宿主类型及诱导途径的不同而不同, 也有待于进一步证实。

2.3 免疫佐剂作用

MALP-2 衍生物可以在结核分枝杆菌感染者中诱导 DC 分泌促炎细胞因子和趋化因子, 增强机体对 T 细胞和 B 细胞的处理和抗原呈递能力, 增强抗原的记忆适应性免疫同时还可以抑制小鼠巨噬细胞内肺结核分枝杆菌的存活, 是黏膜和系统性疫苗制剂中极具前途的候选佐剂^[21]。MALP-2 还可与 HIV Tat 蛋白、麻疹病毒及化脓性链球菌相关成分组成联合疫苗可增强疫苗效果^[22-24]。在 COX-2 阻滞剂抑制 PGE2 产生的情况下, MALP-2 诱导单核细胞产生干扰素 γ 诱导蛋白 IP-10, 进而显著增强 NK 细胞的细胞毒性, 有望成为肿瘤治疗的免疫佐剂^[25]。MALP-2 应用于肺部肿瘤的免疫治疗时, 可通过调节淋巴细胞免疫功能抑制肿瘤以降低癌细胞转移的风险^[26]。在小鼠感染流感病毒后的肺炎链球菌二重感染模型中, MALP-2 的局部免疫刺激能够增强肺组织的细菌清除能力并提高其生存

率^[27]。以上证据表明, MALP-2 有希望成为一种理想的免疫佐剂。

2.4 生物协同作用

研究发现, MALP-2 可上调 TNF- α 诱导的人肺纤维母细胞 IL-6、CXCL1 及 CXCL8 等免疫调节因子的表达^[28]。MALP-2 促进干扰素- γ 上调黑色素瘤细胞趋化因子 CXCL10 的表达^[29]。纤维蛋白能上调 MALP-2 介导的单核细胞产生细胞因子 IL-6、TNF- α 与趋化因子 MIP-1 α 、MCP-1^[30]。硫酸镍与 MALP-2 显著上调人肺纤维母细胞趋化因子 CXCL8、COX-2 及其代谢产物 PGE2 的表达, 并抑制 MALP-2 介导的趋化因子 CXCL10 表达^[31]。镍与 MALP-2 经低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 及 COX-2 通路协同上调人肺纤维母细胞趋化因子 CXCL1、CXCL5 及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 促进其血管生成及纤维化^[32]。CD47 与 MALP-2 经 MyDD 信号通路协同调节中性粒细胞迁移^[33]。可见, MALP-2 可与多种物质发生生物协同作用, 从而进一步提高生物活性作用。

2.5 生物抑制作用

研究发现, 经过 MALP-2 预处理的小鼠巨噬细胞通过影响 TLR-MyD88 依赖信号通路, 使脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS) 反应中产生 TNF- α 减少并且损害 LPS 诱导的 NF- κ B 和 c-Jun NH2 末端激酶的激活, 造成小鼠巨噬细胞对 LPS 的耐受, 反之亦然^[34]。有趣的是, 其它物质对 MALP-2 还具有抑制作用。阿托伐他汀明显抑制 MALP-2 介导的冠状动脉内皮细胞活化, 其机制涉及酪蛋白激酶 2 及 SP1 的磷酸化^[35]。岗松及其有效成分经 MyD88 及 NF- κ B 通路抑制由 MALP-2 刺激小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7 产生的细胞炎症反应及 iNOS 的表达^[36]。补骨脂乙素能抑制 MALP-2 介导的小鼠巨噬细胞 iNOS 表达^[37], 也能抑制 MALP-2 介导的大脑内皮细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达^[38]。卷曲乳杆菌 2029 抑制 MALP-2 介导的宫颈上皮细胞 IL-8 表达^[39]。1,6-二磷酸果糖抑制 MALP-2 介导的脑血管内皮细胞 ICAM-1 的表达^[40]。从以上抑制和被抑制作用来看, MALP-2 可能存在能与多种物质发生反应的多个位点以及如何抑制其生物活性是一个值得探索的方向。

2.6 血管损伤和血管修复作用

已证实肺炎支原体感染与动脉粥样硬化存在一定的关系。Curtiss LK^[41] 报道称, MALP-2 经 TLR2/6 受体使血浆促炎细胞因子 IL-12、IL-23 p40

的水平升高,诱导了小鼠的全身炎症反应,使其表现出更高的血浆胆固醇水平,最终导致心脏瓣膜病变。同时,MALP-2 还经 TLR2/6、NF- κ B 及 ZNF202 通路下调人巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1 的表达,进而抑制胆固醇外流,导致动脉粥样硬化的形成^[42]。这些结果进一步证实支原体能影响动脉粥样硬化的发生发展。

然而有文献报道,MALP-2 经 TLR2/6 介导白细胞迁移以及 GM-CSF 和 VEGF 分泌,显著促进内皮细胞的增殖、迁移及导管形成,进而加速血管生成^[43-44]。不仅如此,MALP-2 增强了内皮细胞 NO 的释放,改善了 NO 依赖性的血管舒张、内皮粘附分子表达以及单核细胞粘附,而巨噬细胞的积累和内皮细胞增殖增加了侧支管直径,促进侧支生长,在功能上改善了缺血小鼠后肢的灌注恢复。MALP-2 促进血管生成大多依赖于生长因子 GM-CSF 的诱导,这有望成为血管修复的一种新的促进剂^[45]。

3 总结与展望

MALP-2 通过结合 TLR2/6 激活 NF- κ B、MAPK 等通路,激发或下调炎症因子的分泌以达到对炎症反应的双重调控;不仅如此,MALP-2 通过由 p38 MAPK 和 MyD88/FADD 介导的 NF- κ B 通路来调节细胞凋亡,又可以抑制线粒体膜电位的降低,来抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡,对细胞的凋亡也具有双重调控作用;同时,MALP-2 既可以诱导小鼠的全身炎症反应,使其表现出更高的血浆胆固醇水平,造成对血管损伤,又可以促进内皮细胞的增殖、迁移及导管形成,进而加速血管生成,这也体现出 MALP-2 对血管作用的双面性。MALP-2 还可以通过诱导一些细胞分泌促炎细胞因子和趋化因子,增强机体的免疫能力,有望成为肿瘤治疗以及黏膜和系统性疫苗制剂中的免疫佐剂。MALP-2 表现可与硫酸镍、阿托伐他汀、补骨脂乙素等多种物质相互作用,从而进一步提高或抑制生物活性作用。MALP-2 除了具有以上各种生物学作用外,还可经 TLR2、TAK1 及 NF- κ B 通路上调神经元细胞钙蛋白酶的表达。此外,Tschernig T 等^[46]发现 MALP-2 能够调节肺组织微囊蛋白 1 及足细胞标记蛋白的表达,对更深入地研究肺部炎症反应机制很有帮助。尽管以上诸多研究存在局限性甚至对立面,但这些研究为课题组成员更好地理解 MALP-2 的致病性及支原体的致病机制提供了更多的途径和研究方向。对 MALP-2 的深入了解将为支原体的致病机制研究及 MALP-2 的临床应用翻开新的篇章。

参考文献:

- [1] CASTELLETTO V, KIRKHAM S, HAMLEY IW, et al. Self-assembly of the Toll-like receptor agonist macrophage-activating lipopeptide MALP-2 and of its constituent peptide[J]. *Biomacromolecules*, 2016,17(2):631-40.
- [2] 游晓星,马小华,刘良专,等.支原体巨噬细胞活化脂肽-2 经 PIK/Nrf2 诱导单核细胞表达 HO-1 和 NQO1[J]. *中南医学科学杂志*,2014,42(1):6-10.
- [3] TAKEUCHI O, KAWAI T, MÜHLRADT PF, et al. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6[J]. *Int Immunol*, 2001,13(7):933-40.
- [4] SAWAHATA R, SHIME H, YAMAZAKI S, et al. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2[J]. *Microbes Infect*,2011,13(4):350-8.
- [5] MA X, YOU X, ZENG Y, et al. Mycoplasma fermentans MALP-2 induces heme oxygenase-1 expression via mitogen-activated protein kinases and Nrf2 pathways to modulate cyclooxygenase 2 expression in human monocytes[J]. *Clin Vaccine Immunol*,2013,20(6):827-34.
- [6] SATO BL, COLLIER ES, VERMUDEZ SA, et al. Human amnion mesenchymal cells are pro-inflammatory when activated by the Toll-like receptor 2/6 ligand, macrophage-activating lipoprotein-2 [J]. *Placenta*,2016,44:69-79.
- [7] WU X, XU L, SHEN Y, et al. MALP-2, an agonist of TLR6, promotes the immune status without affecting the differentiation capacity of umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017,14(6):5540-6.
- [8] SCHILL T, SCHÖN MP, PLETZ N, et al. Stimulation of pulmonary immune responses by the TLR2/6 agonist MALP-2 and effect on melanoma metastasis to the lung[J]. *Exp Dermatol*,2012,21(2):91-8.
- [9] SEYA T, MATSUMOTO M. A lipoprotein family from Mycoplasma fermentans confers host immune activation through Toll-like receptor 2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2002,34(8):901-6.
- [10] WEIGT H, MÜHLRADT PF, EMMENDÖRFFER A, et al. Synthetic mycoplasma-derived lipopeptide MALP-2 induces maturation and function of dendritic cells[J]. *Immunobiology*,2003,207(3):223-33.
- [11] LINK C, GAVIOLI R, EBENSEN T, et al. The Toll-like receptor ligand MALP-2 stimulates dendritic cell maturation and modulates proteasome composition and activity[J]. *Eur J Immunol*,2004,34(3):899-907.
- [12] MITSUNARI M, YOSHIDA S, SHOJI T, et al. Macrophage-activating lipopeptide-2 induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) via toll-like receptor 2 in human placental trophoblast cells [J]. *J Reprod Immunol*,2006,72(1-2):46-59.
- [13] EOM SH, GU GJ, SUH CW, et al. Suppression of inducible nitric oxide synthase expression induced by Toll-like receptor agonists by (E)-1-(2-(2-nitrovinyl) phenyl) pyrrolidine [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013,17(2):205-9.
- [14] SCHUETT J, SCHUETT H, OBEROI R, et al. NADPH oxidase NOX2 mediates TLR2/6-dependent release of GM-CSF from endothelial cells[J]. *FASEB J*,2017,31(6):2612-24.
- [15] MRABET-DAHBI S, METZ M, DUDECK A, et al. Murine mast cells secrete a unique profile of cytokines and prostaglandins in response to distinct TLR2 ligands[J]. *Exp Dermatol*,2009,18(5):437-44.
- [16] YOU X, LIU L, ZENG Y, et al. Macrophage-activating lipopep-

- tide-2 requires Mal and PI3K for efficient induction of heme oxygenase-1[J]. *PLoS One*,2014,9(7):e103433.
- [17] BORCHSENIUS SN, VISHNYAKOV IE, CHERNOVA OA, et al. Effects of Mycoplasmas on the host cell signaling pathways[J]. *Pathogens*, 2020,9(4):308.
- [18] INTO T, KIURA K, YASUDA M, et al. Stimulation of human Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR6 with membrane lipoproteins of Mycoplasma fermentans induces apoptotic cell death after NF-kappa B activation[J]. *Cell Microbiol*,2004,6(2):187-99.
- [19] GERLIC M, HOROWITZ J, FARKASH S, et al. The inhibitory effect of Mycoplasma fermentans on tumour necrosis factor (TNF)-alpha-induced apoptosis resides in the membrane lipoproteins[J]. *Cell Microbiol*,2007,9(1):142-53.
- [20] WILDE I, LOTZ S, ENGELMANN D, et al. Direct stimulatory effects of the TLR2/6 ligand bacterial lipopeptide MALP-2 on neutrophil granulocytes[J]. *Med Microbiol Immunol*,2007,196(2):61-71.
- [21] PALMA C, IONA E, EBENSEN T, et al. The toll-like receptor 2/6 ligand MALP-2 reduces the viability of Mycobacterium tuberculosis in murine macrophages[J]. *Open Microbiol J*,2009,3:47-52.
- [22] BORSUTZKY S, FIORELLI V, EBENSEN T, et al. Efficient mucosal delivery of the HIV-1 Tat protein using the synthetic lipopeptide MALP-2 as adjuvant[J]. *Eur J Immunol*,2003,33(6):1548-56.
- [23] LÜHRMANN A, TSCHERNIG T, PABST R, et al. Improved intranasal immunization with live-attenuated measles virus after co-inoculation of the lipopeptide MALP-2[J]. *Vaccine*,2005,23(39):4721-6.
- [24] SCHULZE K, EBENSEN T, CHANDRUDU S, et al. Bivalent mucosal peptide vaccines administered using the LCP carrier system stimulate protective immune responses against Streptococcus pyogenes infection[J]. *Nanomedicine*,2017,13(8):2463-74.
- [25] MÜLLER C, TUFA DM, CHATTERJEE D, et al. The TLR-2/TLR-6 agonist macrophage-activating lipopeptide-2 augments human NK cell cytotoxicity when PGE2 production by monocytes is inhibited by a COX-2 blocker[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015,64(9):1175-84.
- [26] SHINGU K, KRUSCHINSKI C, LÜHRMANN A, et al. Intratracheal macrophage-activating lipopeptide-2 reduces metastasis in the rat lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2003,28(3):316-21.
- [27] REPPE K, RADÜNZEL P, DIETERT K, et al. Pulmonary immunostimulation with MALP-2 in influenza virus-infected mice increases survival after pneumococcal superinfection[J]. *Infect Immun*, 2015,83(12):4617-29.
- [28] FABISIAK JP, GAO F, THOMSON RG, et al. Mycoplasma fermentans and TNF-beta interact to amplify immune-modulating cytokines in human lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2006,291(4):L781-93.
- [29] MAULDIN IS, WANG E, DEACON DH, et al. TLR2/6 agonists and interferon-gamma induce human melanoma cells to produce CXCL10[J]. *Int J Cancer*,2015,137(6):1386-96.
- [30] COLE M, COX S, INMAN E, et al. Fibrin as a delivery vehicle for active macrophage activator lipoprotein-2 peptide: in vitro studies[J]. *Wound Repair Regen*,2007,15(4):521-9.
- [31] BRANT KA, FABISIAK JP. Nickel alterations of TLR2-dependent chemokine profiles in lung fibroblasts are mediated by COX-2[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2008,38(5):591-9.
- [32] BRANT KA, FABISIAK JP. Nickel and the microbial toxin, MALP-2, stimulate proangiogenic mediators from human lung fibroblasts via a HIF-1alpha and COX-2-mediated pathway[J]. *Toxicol Sci*,2009,107(1):227-37.
- [33] CHIN AC, FOURNIER B, PEATMAN EJ, et al. CD47 and TLR-2 cross-talk regulates neutrophil transmigration[J]. *J Immunol*,2009,183(9):5957-63.
- [34] SATO S, NOMURA F, KAWAI T, et al. Synergy and cross-tolerance between toll-like receptor (TLR) 2- and TLR4-mediated signaling pathways[J]. *J Immunol*,2000,165(12):7096-101.
- [35] BERTOCCHI C, TRAUNWIESER M, DÖRLER J, et al. Atorvastatin inhibits functional expression of proatherogenic TLR2 in arterial endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*,2011,28(4):625-30.
- [36] YU QW, WANG H, HUO JT, et al. Suppression of Baeckea frutescens L. and its components on MyD88-dependent NF-kB pathway in MALP-2-stimulated RAW264.7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017,207:92-9.
- [37] SHIN HJ, SHON DH, YOUN HS. Isobavachalcone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase induced by Toll-like receptor agonists[J]. *Int Immunopharmacol*,2013,15(1):38-41.
- [38] LEE KM, KIM JM, BAIK EJ, et al. Isobavachalcone attenuates lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression in brain endothelial cells through blockade of toll-like receptor 4 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*,2015,754:11-8.
- [39] ABRAMOV V, KHEBNIKOV V, KOSAREV I, et al. Probiotic properties of lactobacillus crispatus 2,029: homeostatic interaction with cervicovaginal epithelial cells and antagonistic activity to genitourinary pathogens[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*,2014,6(3-4):165-76.
- [40] SEOK SM, PARK TY, PARK HS, et al. Fructose-1,6-bisphosphate suppresses lipopolysaccharide-induced expression of ICAM-1 through modulation of toll-like receptor-4 signaling in brain endothelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*,2015,26(1):203-11.
- [41] CURTISS LK, BLACK AS, BONNET DJ, et al. Atherosclerosis induced by endogenous and exogenous toll-like receptor (TLR)1 or TLR6 agonists[J]. *J Lipid Res*,2012,53(10):2126-32.
- [42] PENG L, ZHANG Z, ZHANG M, et al. Macrophage-activating lipopeptide-2 downregulates the expression of ATP-binding cassette transporter A1 by activating the TLR2/NF-kB/ZNF202 pathway in THP-1 macrophages[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016,48(4):363-70.
- [43] GROTE K, SCHUETT H, SALGUERO G, et al. Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration[J]. *Blood*, 2010,115(12):2543-52.
- [44] GROTE K, PETRI M, LIU C, et al. Toll-like receptor 2/6-dependent stimulation of mesenchymal stem cells promotes angiogenesis by paracrine factors[J]. *Eur Cell Mater*,2013,26:66-79.
- [45] TROIDL K, SCHUBERT C, VLACIL AK, et al. The Lipopeptide MALP-2 promotes collateral growth[J]. *Cells*, 2020,9(4).
- [46] TSCHERNIG T, PABST R, KASPER M, et al. Expression of caveolin-1 and podocalyxin in rat lungs challenged with 2-kDa macrophageactivating lipopeptide and Flt3L [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 356(1):207-16.

(本文编辑:蒋湘莲)