

从内源性抗菌肽研究尿感方 对膀胱上皮细胞感染早期防御响应的影响*

贺敏, 蒋健, 朱盼盼, 乔昀, 陈君灏, 张雯霞

上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203

[摘要] 目的: 从内源性抗菌肽(antimicrobial Peptides, AMPs)的表达观察尿感方对膀胱上皮细胞(bladder epithelial cells, BECs)感染早期防御响应的影响, 并从IL-6/Stat3信号通路探讨其作用机理。方法: 采用RT-PCR法检测尿道致病性大肠杆菌感染早期BECs内源性抗菌肽CAMP、DEFB1、脂质运载蛋白2(Lipocalin 2, LCN2)、核糖核酸酶4(Ribonuclease 4, RNases4)和RNase7 mRNA的表达, 并观察细菌定植率, 同时采用ELISA法检测白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)水平, 蛋白免疫印迹法检测p-Stat3蛋白表达。结果: 与模型组比较, 5%、10%大鼠空白尿液组AMPs(CAMP、DEFB1、LCN2、RNases4和Nases7)的mRNA表达、细菌定植率、IL-6水平和p-Stat3表达均无明显差异($P > 0.05$); 与5%大鼠空白尿液组比较, 5%大鼠含药尿液组Nases7的mRNA表达上调($P < 0.05$); 与10%大鼠空白尿液组比较, 10%大鼠含药尿液组AMPs(CAMP、DEFB1、LCN2、RNases4和Nases7)的mRNA表达、IL-6水平和p-Stat3表达均上调($P < 0.05$), 细菌定植率下降($P < 0.05$)。结论: 尿感方能增加感染早期BECs的AMPs表达, 强化BECs对病原菌的快速防御响应, 减少细菌定植, 其部分作用机制与IL-6/Stat3信号传导通路有关。

[关键词] 尿路感染; 膀胱上皮细胞; 内源性抗菌肽; 尿道致病性大肠杆菌; 白细胞介素6; 转录激活因子3; 尿感方

[中图分类号] R256.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)01-0012-05

Investigating the Effects of "Urinary-infection Prescription" on Early Defensive Response in Bladder Epithelial Cell Infection via Antimicrobial Peptides

HE Min, JIANG Jian, ZHU Panpan, QIAO Yun, CHEN Junhao, ZHANG Wenxia
Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China

Abstract Objective: To observe the effects of urinary-infection prescription on early defensive response in bladder epithelial cells (BECs) infection via the expressions of AMPs, and to survey its mechanism from IL-6/Stat3 signaling pathway. Methods: RT-PCR was applied to detect the expressions of AMPs including CAMP, DEFB1, LCN2, RNases4 and RNase7 mRNA in BECs at early stage of uropathogenic escherichia coli (UPEC) infection, to observe bacterial colonization rate, meanwhile ELISA was used to measure the levels of IL-6, Western blotting to monitor the expressions of p-Stat3 protein. Results: No significant difference existed in the expressions of mRNA of AMPs including CAMP, DEFB1, LCN2, RNases4 and Nases7, bacterial colonization rate, the levels of IL-6 and p-Stat3 when 5% and 10% normal rat urine control groups were compared with the model group ($P > 0.05$); the upregulation of Nases7 mRNA was observed when 5% drug-containing rat urine group was compared with 5% normal rat urine control group ($P < 0.05$); 10% drug-containing rat urine group demonstrated the increase in mRNA expressions of AMPs including CAMP, DEFB1, LCN2, RNases4 and Nases7, the levels of IL-6 and p-Stat3, while the decrease in bacterial colonization rate when compared with 10% normal rat urine control group ($P < 0.05$). Conclusion: Urinary-infection prescription could enhance the expressions of AMPs in BECs during the early stage of infection, enhance rapid defense response of BECs against pathogenic bacteria, and reduce bacterial colonization rate, and part of the mechanism is related to IL-6/Stat3 signaling pathway.

Keywords urinary tract infection; bladder epithelial cells; antimicrobial peptides; uropathogenic escherichia coli; IL-6; activating transcription factor 3; urinary-infection prescription

尿路感染(urinary tract infection, UTI)是最为常见的感染性疾病之一, 抗生素是治疗该

病的主要手段。随着耐药菌株不断增多, 对替代治疗方案的需求愈发迫切^[1-3]。固有免疫系统是

宿主抵御病原菌的第一道防线,亦是免疫应答的起始环节。在感染早期,固有免疫发挥主要作用。与获得性免疫相比,其能迅速对病原菌作出应答,提供即时保护,抑制病原菌的繁殖与扩散。此时,固有免疫应答状况直接影响疾病发展走向^[2-4]。

当病原菌侵袭泌尿系统后,尿路上皮细胞作为首道防线的细胞基础,会迅速启动固有免疫防御机制。其所表达的可溶性分子——内源性抗菌肽(antimicrobial peptides,AMPs),是固有免疫应答的重要构成部分^[4-6]。AMPs属于一类阳离子的双嗜性短肽,具有抗菌作用,还能借助信号转导发挥免疫调节作用,从而抑制病原菌的侵入与扩散。AMPs对维系泌尿系统健康发挥关键作用。膀胱是尿路感染的主要发生部位,人类膀胱上皮细胞(bladder epithelial cells,BECs)表达的AMPs主要包括人LL-37(CAMP编码)、 β -防御素1(β -defensin-1,即HBD-1、DEFB1编码)、脂质运载蛋白2(lipocalin 2,LCN2)、核糖核酸酶4(ribonuclease 4,RNases4)和核糖核酸酶7(ribonuclease 7,RNases7)等^[5-7]。研究发现,白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路对受感染BECs的AMPs基因表达产生影响^[8]。

尿感方具有抗菌、抗炎和免疫调节等多种作用,是治疗UTI的有效方剂(专利号:ZL20091020-1845.6)^[9-17]。尿道致病性大肠杆菌(Uropathogenic Escherichia coli,UPEC)是导致UTI的主要致病菌^[1],其能抑制感染早期BECs分泌IL-6^[18-19]。课题组前期研究发现,尿感方含药尿液可促进UPEC感染早期BECs分泌IL-6^[17],然而其对AMPs表达是否存在影响尚不清楚。因此,本研究运用RT-PCR法检测受感染BECs中AMPs的mRNA表达情况,从AMPs角度探究尿感方对感染早期BECs防御响应的影响,并从IL-6/Stat3信号通路探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和细胞株 SPF级SD大鼠12只,雌雄各半,体质量(250±10)g,购于上海斯莱克实验动物中心,生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005,饲养于上海中医药大学实验动物中心。HTB-9细胞购于中国科学院细胞库,细胞目录号:TCHu1。

1.2 实验药物和菌株 马齿苋(江阴天江药业有限公司,批号:20020481,规格:1.5 g/袋,相当于饮片15 g);蒲公英(江阴天江药业有限公司,批号:20041181,2 g/袋,相当于饮片15 g)。UPEC

J96(上海北诺生物科技有限公司,批号:ATCC700336)接种于LB培养基,37℃条件下培养24 h后用PBS配制成细菌悬液备用,实验前通过细菌比浊仪估算细菌浓度。

1.3 主要试剂与仪器 LB琼脂平板(上海科玛嘉微生物技术有限公司,批号20200512A);RPMI-1640培养基(Thermo Scientific公司,批号20698752);胎牛血清(Gibco公司,批号42G6278K);庆大霉素[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号SG20191108];CCK-8细胞活性试剂盒(苏州宇恒生物科技有限公司,批号YH-CCK8-202003);p-STAT3抗体(RLP0250,苏州睿瀛生物技术有限公司,批号RLP0250-201101);BCA蛋白定量检测试剂盒(批号:P0012-200925);显影定影试剂(赛维尔生物科技有限公司,批号GVA020);IL-6 ELISA试剂盒(莱兹生物科技有限公司,批号LEZ-IL6-211015)。CAMP、DEFB1、LCN2、RNases4、RNases7、PTX3和GAPDH引物由赛维尔生物科技有限公司设计合成,见表1。细菌比浊仪(bioMerieux公司);Cytation3多功能酶标仪(伯腾仪器有限公司);普通倒置显微镜(Olympus公司);CO₂培养箱(Thermo Scientific公司);Stepone plus荧光定量PCR仪(ABI公司);电泳系统、转膜仪(Bio-rad公司);低温离心机(DragonLab公司);Odyssey双色红外激光成像系统(Li-COR公司)。

表1 目的基因引物序列

基因	引物序列
GAPDH	5'-GGAAGCTTGTCAATGAAATC-3'(正向)
	5'-TGATGACCCTTTGGCTCCC-3'(反向)
CAMP	5'-CACAGCAGTCACCAGAGGATT-3'(正向)
	5'-GCAGGGCAAATCTCTTGTATCC-3'(反向)
DEFB1	5'-CCTTCTGCTGTTTACTCTCTGCTT-3'(正向)
	5'-AATAGAGACATTGCCCTCCACTG-3'(反向)
LCN2	5'-GAGCACCACTACAACCAGCAT-3'(正向)
	5'-CCAGAGATTTGGAGAAGCGGA-3'(反向)
RNases4	5'-CAGAGGACCCATTCTGCTT-3'(正向)
	5'-GCAGTTCATCTTGCCGTTCTT-3'(反向)
RNases7	5'-GATAAAAAGTCCACCAGAGCC-3'(正向)
	5'-GACTTGTCTGTCGCTTCTCTTG-3'(反向)

1.4 实验方法

1.4.1 药物尿液制备^[16-17] 将尿感方饮片剂量(马齿苋70 g,蒲公英55 g)换算为配方颗粒剂量,按课题组前期建立的方法制备动物空白尿液和药物尿液。

1.4.2 药物毒性实验 含药尿液及空白尿液的安全范围采用CCK-8法确定。

1.4.3 细胞培养 将HTB-9细胞置于含10%FBS

的RPMI-1640培养基中,于37℃、5% CO₂培养箱内进行培养。当培养瓶内细胞铺展至70%~80%时,采用0.25%胰酶消化后进行传代或种板操作。

1.4.4 细胞分组及给药 共分为5%、10%大鼠含药尿液组及5%、10%大鼠空白尿液组和模型组5组。各尿液组用含10% FBS的RPMI-1640培养基将尿液稀释,使最终体积分数达到5%、10%,随后与细胞共同培养;模型组使用含10% FBS的RPMI-1640培养基与细胞共同培养。各组均培养12 h。

1.4.5 细菌感染细胞模型^[16] 将HTB-9细胞(2.5×10⁵个/孔)接种于24孔板过夜培养,培养结束后,用PBS清洗,加入细菌/细胞比例(MOI)为100的UPEC J96,与细胞共同培养2 h。

1.5 检测指标

1.5.1 AMPs的mRNA表达水平 收集“1.4.5”项下操作后的细胞,采用Real-time PCR法检测各指标mRNA的相对表达量,总RNA的提取、逆转录和扩增均按说明书操作,各实验均重复3次。

1.5.2 细菌定植率 通过细菌入侵率评价细菌定植率。按“1.4.5”项下操作,造模结束后,采用庆大霉素保护法清除胞外细菌后^[15-16],加入0.25%

胰酶,37℃条件下孵育10 min,使细胞停止贴壁后,加入0.3% Triton X-100,37℃条件下孵育15 min,倍比稀释涂板计数。

1.5.3 IL-6水平 收集“1.4.5”项下操作后的细胞培养液,采用ELISA法检测IL-6水平。

1.5.4 STAT3蛋白水平 收集“1.4.5”项下操作后的细胞,采用蛋白免疫印迹法检测STAT3蛋白相对表达量,各实验均重复3次。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0软件处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验后使用单因素方差分析进行多组间比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

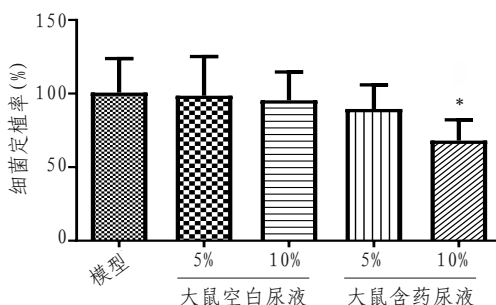
2.1 各组AMPs mRNA表达水平 与模型组比较,5%、10%大鼠空白尿液组CAMP、DEFB1、LCN2、RNases4和RNases7的mRNA表达水平均无明显差异($P > 0.05$)。与5%大鼠空白尿液组比较,5%大鼠含药尿液组RNases7的mRNA表达水平明显上调($P < 0.05$);与10%大鼠空白尿液组比较,10%大鼠含药尿液组CAMP、DEFB1、LCN2、RNases7和RNases4的mRNA表达水平明显上调($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组AMPs mRNA表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	CAMP	DEFB1	LCN2	RNases4	RNases7
模型组	1.12 ± 0.15	1.00 ± 0.08	0.90 ± 0.16	1.17 ± 0.37	1.49 ± 0.59
5%大鼠空白尿液组	1.18 ± 0.14	0.87 ± 0.07	0.96 ± 0.21	1.09 ± 0.50	1.56 ± 0.29
10%大鼠空白尿液组	1.04 ± 0.15	0.92 ± 0.17	0.89 ± 0.17	1.04 ± 0.32	1.77 ± 0.25
5%大鼠含药尿液组	1.29 ± 0.14	1.08 ± 0.19	1.07 ± 0.07	1.19 ± 0.14	2.47 ± 0.26 [△]
10%大鼠含药尿液组	1.74 ± 0.21 ^{**}	1.78 ± 0.19 ^{**}	1.63 ± 0.37 ^{**}	1.89 ± 0.32 [*]	3.45 ± 0.61 ^{**}

注:△表示与5%大鼠空白尿液组比较, $P < 0.05$;与10%大鼠空白尿液组比较,*表示 $P < 0.05$,**表示 $P < 0.01$ 。

2.2 细菌定植率 与模型组比较,5%、10%大鼠空白尿液组的细菌定植率无明显差异($P > 0.05$)。与10%大鼠空白尿液组比较,10%大鼠含药尿液组细菌定植率降低($P < 0.05$)。见图1。

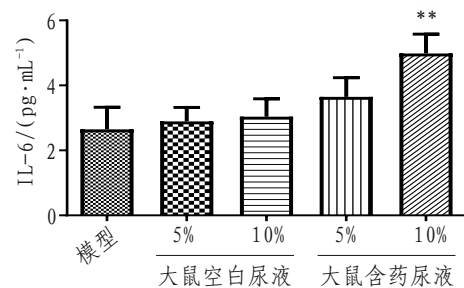


注:*表示与10%大鼠空白尿液组比较, $P < 0.05$ 。

图1 各组细菌定植率

2.3 IL-6水平 与模型组比较,5%、10%大鼠空白尿液组IL-6表达水平均无明显差异($P > 0.05$)。

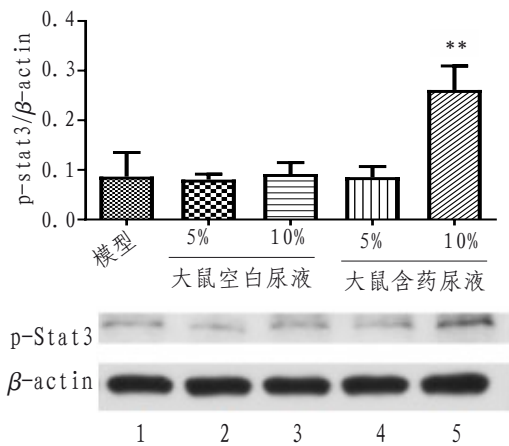
与10%大鼠空白尿液组比较,10%大鼠含药尿液组IL-6表达上调($P < 0.01$)。见图2。



注:**表示与10%大鼠空白尿液组比较, $P < 0.01$ 。

图2 各组IL-6水平表达情况

2.4 p-Stat3蛋白表达水平 与模型组比较,5%、10%大鼠空白尿液组p-Stat3蛋白表达水平均无明显差异($P > 0.05$)。与10%大鼠空白尿液组比较,10%大鼠含药尿液组p-Stat3蛋白表达水平上调($P < 0.01$)。见图3。



注:**表示与10%大鼠空白尿液组比较, $P < 0.01$;1为模型组;2为5%大鼠空白尿液组;3为10%大鼠空白尿液组;4为5%大鼠含药尿液组;5为10%大鼠含药尿液组。

图3 各组 p-Stat3 蛋白表达和半定量情况

3 讨论

感染早期,尿路上皮细胞快速启动的固有免疫应答对于抑制病原菌的繁殖和扩散至关重要。增强尿路上皮固有免疫功能是防治尿路感染的一种有效手段^[2-4]。AMPs是固有免疫应答的重要组成部分,是尿路上皮细胞对病原菌的快速防御响应,有助于在感染早期限制感染,AMPs缺乏会增加宿主UTI的易感性^[5-7]。

AMPs具有杀菌、抑菌和免疫调节作用。AMPs是阳离子肽,细菌细胞膜携带负电荷的特性使其成为AMPs靶标,AMPs通过静电作用与细胞膜结合,利用表面电荷插入细胞膜,影响细菌细胞膜完整性;另一方面,AMPs进入细菌胞内后,结合细胞内大量阴离子分子或细胞器,通过影响细胞内核酸和蛋白质合成等干扰细菌生理过程,最终导致细胞死亡,这种作用机制不涉及某一特定靶点,引起细菌耐药的可能性较低^[20]。AMPs还是固有免疫的重要介质,在感染早期,其能诱导趋化因子释放,增强白细胞募集,促进中性粒细胞胞外杀菌网络形成,并协助其所介导的抗菌作用^[6]。

BECs表达的AMPs包括LL-37、HBD-1、LCN2、RNases4和RNases7等^[5-7]。LL-37由CAMP基因所编码,是目前人体内发现的唯一一种Cathelicidin类抗菌肽,其在病变部位为诱导表达,主要在病变早期发挥作用。LL-37不仅具有直接杀菌作用,而且能影响UPEC细菌生物膜形成^[21-22]。研究发现,与野生型小鼠比较,UPEC CFT073感染后1 h,Camp敲除小鼠UPEC在BECs的定植增加^[21]。HBD-1也是BECs所表达的主要AMPs,为固有表达,是BECs抵御病原菌的物质基础之一,具有保护BECs作用,在预防感染方面发挥重要作用^[20-21]。

HBD-1基因表达缺陷会增加UTI风险,慢性细菌性膀胱炎女性患者HBD-1较健康女性低13.6倍^[6]。尿液中HBD-1水平不足以杀死病原菌,但其能为BECs提供保护层以抑制病原菌黏附,并能与其他AMPs协作促进UPEC清除^[22-23]。LCN2又称中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白,能与细菌分泌的铁载体特异性结合,影响细菌对铁的摄取,抑制其增殖^[24-25]。LCN2缺陷小鼠对细菌的易感性明显增强,将重组LCN2蛋白注入缺陷小鼠体内后,细菌感染会受到控制^[5-6]。RNase4和RNase7是核糖核酸酶A超家族成员,RNase4通过降解病原菌释放的RNA多聚体发挥作用,RNase4缺乏会增加UTI易感性,UTI反复发作的女性患者尿液中RNase4浓度明显降低^[26-28]。RNase7具有较强的抗菌活性,正常情况下,BECs持续分泌RNase7,维持其在尿液中的高浓度状态,以防止细菌在泌尿系统定植,沉默RNase7会恶化UPEC感染^[27-30]。本研究结果显示,在UPCE感染早期,经尿感方干预后的BECs的CAMP、HBD-1、RNase7、RNase4和LCN2的mRNA表达上调,而空白尿液对这些抗菌肽mRNA的表达无明显影响;与此同时,UPCE在经尿感方干预后BECs定植数量减少,提示尿感方可能通过上调AMPs表达,增强BECs对UPCE的快速防御响应。

IL-6是一种多效性细胞因子,在感染早期,IL-6也是宿主细胞应对病原菌的快速防御响应,其主要通过激活炎症反应和免疫反应来清除病原菌。研究发现,UPEC能够抑制感染早期BECs分泌IL-6,以利于自身在宿主细胞的定植^[18-19]。Stat3是一类转录因子,具有将信号由细胞表面传递至细胞核并激活基因转录的作用,其转录的靶标编码多种AMPs。研究表明,Stat3在保护上皮细胞免受细菌侵害方面发挥关键作用^[31]。在UPCE感染早期,BECs分泌的IL-6与其受体结合后,通过下游信号,使Stat3磷酸化,进而调节AMPs转录,IL-6/Stat3信号传导通路遗传或获得性缺陷均会导致AMPs表达异常^[8]。本研究结果显示,在UPCE感染早期,BECs经尿感方干预后,其分泌的IL-6水平增加,p-Stat3蛋白表达上调,提示尿感方对IL-6/Stat3信号传导通路有一定影响。

综上所述,尿感方能增加感染早期BECs的AMPs表达,强化尿路上皮细胞对病原菌的快速防御响应,其作用机制与IL-6/Stat3信号传导通路有关。

参考文献

- ASADI KARAM M R, HABIBI M, BOUZARI S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uro-

- pathogenic *Escherichia coli* [J]. Mol Immunol, 2019, 108:56-67.
- [2] KENNEALLY C, MURPHY C P, SLEATOR R D, et al. The urinary microbiome and biological therapeutics: novel therapies for urinary tract infections [J]. Microbiol Res, 2022, 259:127010.
- [3] LÜTHJE P, BRAUNER A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections [J]. Pathogens, 2016, 5(1):13.
- [4] LACERDA MARIANO L, INGERSOLL M A. The immune response to infection in the bladder [J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(8):439-458.
- [5] CHING C, SCHWARTZ L, SPENCER J D, et al. Innate immunity and urinary tract infection [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(7):1183-1192.
- [6] BECKNELL B, SCHWADERER A, HAINS D S, et al. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(11):642-655.
- [7] NIENHOUSE V, GAO X, DONG Q, et al. Interplay between bladder microbiota and urinary antimicrobial peptides: mechanisms for human urinary tract infection risk and symptom severity [J]. PLoS One, 2014, 9(12):114185.
- [8] CHING C B, GUPTA S, LI B, et al. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection [J]. Kidney Int, 2018, 93(6):1320-1329.
- [9] 高建东, 赵晓燕, 孙怡婕, 等. 尿感方抗尿道致病性大肠杆菌的实验研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5):83-85.
- [10] 孙怡婕, 贺敏, 金若敏, 等. 尿感方治疗尿路感染的主要药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24):144-146.
- [11] 孙怡婕, 贺敏, 张珏, 等. 尿感方体外抗菌活性的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3):625-626.
- [12] 洪婷, 缪萍, 林云, 等. 尿感颗粒治疗慢性尿路感染的药理学研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(9):1724-1726.
- [13] 洪婷, 缪萍, 崔晨, 等. 尿感方对小鼠抗炎与免疫调节作用及对大鼠黏膜免疫的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(1):66-69.
- [14] 周贤慧, 孙怡婕, 高建东, 等. 尿感方治疗慢性尿路感染(下焦湿热证)的临床疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3):688-689.
- [15] 吴雨, 蒋健, 贺敏, 等. 尿感方清除受感染膀胱上皮细胞胞内尿道致病性大肠杆菌的作用 [J]. 中成药, 2017, 39(12):2469-2474.
- [16] 吴雨, 蒋健, 贺敏, 等. 尿感方抗尿道致病性大肠杆菌侵袭膀胱上皮细胞的作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9):2084-2089.
- [17] 吴雨, 蒋健, 贺敏, 等. 尿感方对尿道致病性大肠杆菌感染膀胱上皮细胞感染早期分泌 IL-6、IL-8 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2):534-537.
- [18] BILLIPS B K, SCHAEFFER A J, KLUMPP D J. Molecular basis of uropathogenic *Escherichia coli* evasion of the innate immune response in the bladder [J]. Infect Immun, 2008, 76(9):3891-3900.
- [19] OLSON P D, HUNSTAD D A. Subversion of host innate immunity by uropathogenic *Escherichia coli* [J]. Pathogens, 2016, 5(1):2.
- [20] FRY D E. Antimicrobial peptides [J]. Surgical Infections, 2018, 19(8):804-811.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] KJÖLVMARK C, ÅKESSON P, PÅHLMAN L I. Urine concentrations of human beta-defensins and ribonuclease 7 in urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 89(1):58-60.
- [24] STEIGEDAL M, MARSTAD A, HAUG M, et al. Lipocalin 2 imparts selective pressure on bacterial growth in the bladder and is elevated in women with urinary tract infection [J]. J Immunol, 2014, 193(12):6081-6089.
- [25] FORSTER C S, JOHNSON K, PATEL V, et al. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(6):1077-1080.
- [26] BENDER K, SCHWARTZ L L, COHEN A, et al. Expression and function of human ribonuclease 4 in the kidney and urinary tract [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2021, 320(5):972-983.
- [27] BECKNELL B, CHING C, SPENCER J D. The responses of the ribonuclease A superfamily to urinary tract infection [J]. Front Immunol, 2019, 10:2786.
- [28] MAJHI R K, MOHANTY S, KAMOLVIT W, et al. Metformin strengthens uroepithelial immunity against *E. coli* infection [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):19263.
- [29] SCHWAB S, JOBIN K, KURTS C. Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(12):1977-1983.
- [30] SPENCER J D, SCHWADERER A L, WANG H, et al. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract [J]. Kidney Int, 2013, 83(4):615-625.
- [31] WITTKOPF N, PICKERT G, BILLMEIER U, et al. Activation of intestinal epithelial Stat3 orchestrates tissue defense during gastrointestinal infection [J]. PLoS One, 2015, 10(3):118401.

收稿日期:2022-10-17

*基金项目:国家自然科学基金(81874362, 82104635)。

作者简介:贺敏(1977—),女,博士学位,研究员。研究方向:中医药防治传染性疾病的临床基础研究。Email:heminmia@163.com。