文章编号:1008-1542(2021)01-0067-08

抗菌肽的抗菌机制及其在医药中的应用前景

贾艳丽,仇　燕

(河北科技大学生物科学与工程学院,河北石家庄　050018)

摘　要:随着抗生素副作用的日益凸显,以及其被批准数量的逐年下降,研发功能相似且不易产生耐药性的其他活性物质迫在眉睫。抗菌肽具有广谱抗菌性、热稳定性,作用机理独特,既能起到体内抗病菌感染、促进癌细胞凋亡的作用,还可作为抗病毒化疗剂和医疗器械的抗菌材料。系统综述了抗菌肽的抗菌机制,及其在医药领域抑制抗耐药菌的产生、抗癌以及抗病毒感染的作用,阐明了抗菌肽存在的稳定性、溶血性及毒性等问题,并对其发展前景进行了展望。指出今后可在以下方面对抗菌肽展开深入研究:1)结合体内抑菌机制进行研究,推动抗菌肽的开发应用;2)通过替换、修饰氨基酸残基,合成杂合肽,优化抗菌肽结构,提高其活性,降低毒副作用并预防耐药性的产生;3)利用抗菌肽传递系统或抗菌肽与绿色天然提取物联合作用,提高抗菌活性和生物利用度。

关键词:多肽与蛋白质生物化学;抗菌肽;抗菌机制;医药应用;抗生素

中图分类号:Q71;R978.1　　**文献标识码**:A　　**doi**:10.7535/hbkd.2021yx01009

Antimicrobial mechanism and application prospects in medicine of antimicrobial peptides

JIA Yanli, QIU Yan

(School of Biological Science and Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: As the side effects of antibiotics are becoming increasingly prominent and the number of approvals is declining year by year, it is urgent to develop other active substances that are similar in functions and not easy to develop drug resistance. Antimicrobial peptides (AMPs) have broad-spectrum antibacterial activities, thermal stability and unique mechanism of action. They can not only play the role of anti-bacterial infection in vivo and promote apoptosis of cancer cells, but also be used as chemotherapeutic agents against virus and antibacterial materials for hospital settings. In this paper, developments related to antimicrobial mechanisms and activities of antimicrobial peptides against drug-resistant bacteria, anticancer and antiviral infection in the field of medicine are systematically reviewed. The problems of stability, hemolytic and toxicity of antimicrobial peptides

收稿日期:2020-08-10;修回日期:2020-10-28;责任编辑:王淑霞

基金项目:河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2018080);京津冀三地联合攻关项目(19YFSLQY00100)

第一作者简介:贾艳丽(1996—),女,河北保定人,硕士研究生,主要从事天然产物挖掘及生物活性方面的研究。

通讯作者:仇　燕教授。E-mail: qiuyan2015@126.com

贾艳丽,仇燕.抗菌肽的抗菌机制及其在医药中的应用前景[J].河北科技大学学报,2021,42(1):67-74.

JIA Yanli, QIU Yan. Antimicrobial mechanism and application prospects in medicine of antimicrobial peptides[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2021, 42(1): 67-74.

are elucidated and the development prospects of AMPs in medicine are provided. Further research on AMPs can be carried out in the following aspects in the future. 1) Antibacterial mechanism in vivo are studied to promote the development and application of antimicrobial peptides;2)Structures of AMPs are optimized by replacing and modifying amino acid residues and hybrid peptides are synthesized to improve their activities, reduce side effects and prevent drug resistance; 3)Application of delivery systems for AMPs or combination of AMPs with green natural extracts is investigated to improve their antibacterial activity and bioavailability.

Keywords: polypeptide and protein biochemistry; antimicrobial peptides; antimicrobial mechanism; medical application; antibiotics

抗生素在疾病的预防和治疗、农业和畜牧业产品质量提升、食品及医药安全等方面发挥了积极作用,但传统抗生素的广泛应用,产生的机体过敏反应、耐药及多重耐药性(multi-drug resistance,MDR)菌株等问题,造成了抗生素的低效性。近年来,抗生素的副作用日益凸显,并且批准数量呈逐年下降的趋势,因此研发功能相似且不易产生耐药性的其他活性物质迫在眉睫。抗菌肽(antimicrobial peptides,AMPs)作为抗生素的一个"新家族",具有低耐药、低致敏、低毒性等优点,将抗菌肽与抗生素联合作用可显著降低抗生素耐药性的产生,成为国内外动物和人类医学、营养学、饲料(食品)学和免疫学等研究领域开发的热点。

抗菌肽又称抗菌生物肽或肽抗菌素,是机体先天性免疫系统的主要成分之一,可对感染进行及时有效的非特异性防御[1]。最初认为细胞膜是抗菌肽作用于病原体唯一的靶点,近年来,细胞壁和胞内组分被证明也是抗菌肽作用的重要靶点。与传统抗生素相比,"新型抗生素"(抗菌肽)具有广谱抗菌性、热稳定性且作用机理独特等特征,在抗真菌、免疫调节、抑杀癌细胞、抗病毒和抗寄生虫等方面有显著作用[2]。因此,抗菌肽的抗菌机制和多种生物活性,使其有望成为解决耐药菌、癌症及病毒感染等问题的理想物质,在医药领域具有很大的开发应用前景。

1 抗菌肽简介

抗菌肽多为阳离子型,带+2—+9个净电荷,分子质量一般小于10 kD。其N端富含Arg,Lys等亲水性氨基酸,C端富含Ala,Val等疏水性氨基酸,形成两亲性分子结构。抗菌肽作为宿主防御肽,几乎存在于所有生物体内。目前,从哺乳动物、两栖动物、海洋动物、昆虫、植物和微生物等生物体内已发现3 000多种抗菌肽,其中约76.11%来源于动物[3-6](见表1)。

表1 相关抗菌肽及其来源

Tab.1 Related AMPs andtheir sources

来 源	抗菌肽种类	文献序号
哺乳动物	defensin, cathelicidin, lactoferricin,histatin 等	[3][7][8]
两栖动物	magainin,dermaseptin,aurein, temporin,buforin,maculatin,phylloseptin 等	[9][10]
海洋动物	tachyplesin, pardaxin, pleurocidin, chrysophsin, dicynthaurin, halocyntin, collagencin,aurelin, damicornin, penaeidin,crustin,anti-lipopolysaccharide factor 等	[11]—[15]
昆虫	cecropin, moricin,gloverin,attacin, lebocin, defensin,drosomycin,diptericin, drosocin, metchnikowin,thanatin,muscin, domesticin 等	[4][16][17]
植物	defensin, thionin, hevein, knottin, snaking, puroindoline,glycine-rich protein, lipid transfer protein 等	[5]
微生物	bacteriocin, mersacidin, nikkomycin, PAF, plectasine,echinocandin,PepR 等	[11]

2 抗菌肽的抗菌机制

抗菌肽与抗生素的抗菌机制存在差异,前者主要为肽的吸引、附着、插入与定向[18]。早前有报道带正电荷的抗菌肽结合细胞膜中带负电荷的磷脂是唯一的杀菌机制,最近越来越多研究表明抗菌肽结合细胞壁或胞内组分的非膜靶点可直接杀死病原体[19]。此外,抗菌肽还可参与体内免疫调节,间接发挥抑菌作用[7]。

2.1 膜靶向机制

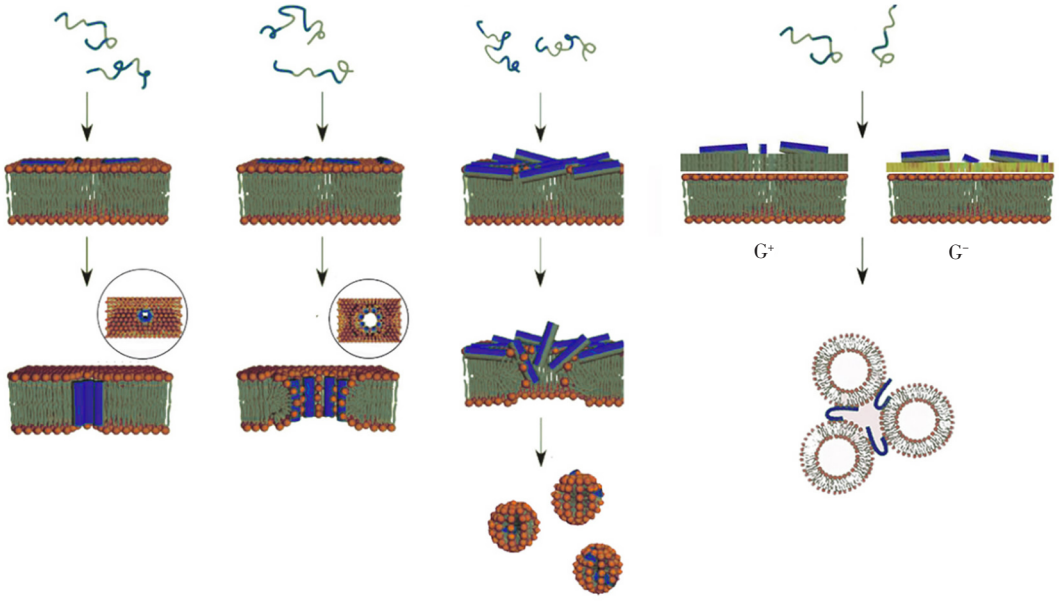
抗菌肽与细胞膜的静电结合是对抗入侵病原体的首要和关键步骤之一。随着肽分子的增多,结合细胞

膜的静电吸引和渗透作用加强，之后肽分子在膜表面自由横向扩散和预组装。抗菌肽插入细胞膜后，肽的疏水面结合非极性脂酰链区域，而亲水面则保持与极性脂质头和水相接触，形成孔洞或裂解细胞膜[18]。抗菌肽破坏细胞膜的方式有 2 种作用模型：跨膜孔模型和非孔模型，前者在膜上形成“桶-板”型或“环孔”型孔洞破坏细胞膜，后者在膜表面形成“地毯”裂解脂质双分子层[20]（见表 2）。抗菌肽的靶向作用和凝集模型见图 1。

表 2　作用模型和抗菌肽类型

Tab.2　Action models and AMPs type

作用模型		作用位点	作用方式	抗菌肽
跨膜孔模型	桶-板模型	内膜	孔洞	Ctx(Ile21)-Ha，alamethicin，pardaxin 和 ceratotoxin A[19, 21-22]
	环孔模型	内膜	孔洞	magainin Ⅱ，aurein 3.3，arenicin 和 PGLa[19, 23]
非孔模型	毯式模型	内膜	裂解	aurein 1.2，cecropin，dermaseptin 和 caerin 1.1[2, 18, 22]



a) 桶-板模型　　b) 环孔模型　　c) 毯式模型　　d) 凝集模型

图 1　抗菌肽的膜靶向作用和凝集模型[24-25]

Fig.1　Membrane targeting of AMPs and agglutination model[24-25]

1）桶-板模型（barrel-stave model）　两亲性肽分子（α-螺旋或β-折叠）以单体结合膜表面，达到一定阈值浓度形成多聚体，垂直插入膜疏水核心[2]，肽链的疏水面与脂质双分子层非极性脂酰链作用，亲水面形成孔隙内侧且长度应与脂质双分子层厚度相同，形成短暂的“桶-板”型孔洞（见图 1 a））。

2）环孔模型（toroidal pore model）　抗菌肽在细胞膜表面形成 α-螺旋垂直插入脂质双分子层，导致双分子层内小叶间的弯曲形成瞬态孔隙。肽链嵌在亲水和疏水界面，与脂质双分子层头部排列在孔内侧（始终相互作用）（见图 1b））。相关研究表明，以胞内成分为靶点的抗菌肽，可能通过“环孔”型孔洞进入胞内，短暂孔隙破坏膜的屏障作用，造成跨膜电位损失[2]。

3）毯式模型（carpet model）　短链肽分子平行排列于膜表面，肽链的积累引起双层膜两小叶间的张力，当抗菌肽超过阈值浓度，以表面活性剂的方式向内裂解细胞膜，解体的细胞膜形成脂微胶粒[26-27]（见图 1 c））。毯式模型与环孔模型相似，肽作用过程中始终与脂质头保持接触，但不需要插入膜疏水核心，也无需形成穿膜孔洞。

除以上 3 种常见模型，SINHA 等[28]提出的凝集模型（见图 1 d）），是一种与膜成孔方式截然不同的作用模型。凝集模型（agglutination model）是阳离子肽与革兰氏阴性菌外膜脂多糖或革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖结合形成的胶束复合物，诱导细菌细胞凝集且肽分子不渗透细胞膜，凝集细胞易被吞噬，防止有毒物质的

释放。dermcidin(DCD)和 cathelicidin(LL-37)与膜结合是比上述作用方式更为复杂的2种抗菌肽。ZETH等[29]的模拟实验表明,DCD在溶液中组装成一个六聚体预通道复合物后再与膜整合,并非之前认为通过简单的桶-板模型发挥作用。XHINDOLI等[27]认为LL-37通过环孔模型与膜结合发挥作用,而ZETH等[29]认为LL-37在细胞膜上形成纤维状的超分子结构(低聚物,纤维样结构可能是一个中间状态),进一步组装成结构未知的跨膜孔隙,与之前报道的环孔模型存在偏差。

在过去的几十年里,人们利用模型膜系统对抗菌肽与膜相互作用进行了广泛研究,并在此基础上建立了几种肽-膜相互作用模型。由于细菌膜的复杂性,抗菌肽与整个细菌膜的作用机制可能会有所不同。BOIX-LEMONCHE等[30]利用diSC3(5)和PI荧光染料结合的快速荧光微板试验,研究gramicidin D和melittin分别对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcu saureus*)和表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)膜的影响。结果显示:gramicidin D形成离子通道且只导致diSC3(5)快速增加,随着肽浓度的下降,结合动力学变慢,证实2种菌均因膜的去极化而死亡;melittin可形成短暂孔隙,在亚抑菌浓度下只有PI荧光强度增加,在杀菌浓度下diSC3(5)和PI 2种荧光强度同时增加,表明膜渗透是抑菌过程中的一个关键环节。

总之,抗菌肽的膜靶向抗菌机制可通过多种作用模型进行描述,且不同抗菌肽会以不同的作用模型产生杀菌作用。目前仅通过简单的人工膜系统描述其杀菌机制,并不能清楚地反映抗菌肽在体内等复杂环境条件下的活性及抑菌状况,因此需要通过大量的体内试验确定其抑菌机制,进一步推动抗菌肽的开发和应用。

2.2 非膜靶向机制

2.2.1 抑制或破坏细胞壁形成

抗菌肽通过抑制脂质Ⅱ,Ⅲ及Ⅳ(细胞壁合成的前体分子)的合成直接抑制细胞壁的形成,还可以引发细胞释放自溶酶,裂解肽聚糖从而破坏细胞壁,抗菌肽nisin, subtilin, gallidermin和bacitracin等抑制细胞壁的合成[31]。蛋白质组学和Western blot分析显示,合成六肽MP196, gramicidin S和bac8c(富含Arg, Try富含阳离子的短肽)作用于细菌后,造成呼吸作用和细胞壁生物合成所必需的外周膜蛋白离域化,限制细胞能量,破坏细胞壁的完整性[32]。

2.2.2 影响胞内大分子作用

在不造成膜损伤情况下,抗菌肽转至胞内结合胞内大量的阴离子分子或细胞器,影响胞内核酸、蛋白质的合成与功能、酶的活性及产生氧化应激反应,导致细胞死亡。

1)影响核酸、蛋白的合成与功能　两栖动物抗菌肽buforin Ⅱ以胞内成分为靶点穿透细胞膜,高度依赖与H2A组蛋白N端区域的互补性与DNA和RNA结合,其功能被抑制,导致细胞快速死亡[33]。HE等[34]研究发现抗菌肽TO17进入胞内穿透金黄色葡萄球菌细胞质,诱导基因组DNA和总RNA降解。bac与细菌的内膜靶蛋白转运体SbmA结合后,通过细菌内化作用进入胞内,抑制70S核糖体的蛋白合成,并与分子伴侣DnaK相互作用,抑制伴侣蛋白的折叠[35]。MARDIROSSIAN等[36]发现富含Pro的抗菌肽tur1A,tur1B与bac7的抑菌机制相似,通过结合核糖体抑制蛋白合成。

2)抑制酶活性及能量代谢　BRAFFMAN等[37]报道了microcin J2和capistruin结合革兰氏阴性菌胞内RNA聚合酶,抑制RNA聚合酶活性并影响细菌转录。两栖动物α-螺旋抗菌肽aurein,citropin 1.1和dermaseptin影响大肠杆菌(*Escherichia coli*)细胞膜上ATP酶的活性。抗菌肽gramicidin S可诱导参与外周细胞分裂调节因子MinD、脂质Ⅱ生物合成蛋白MurG和细胞色素c离域化,用其处理枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)后,会造成细胞膜中磷脂合成酶PlsX,MurG和细胞色素c(无ATP合酶)等完全脱落,ATP合成受阻影响能量代谢[38-39]。

3)破坏细胞器　富含His的抗菌肽进入真菌胞内与线粒体相互作用,造成ATP外流,阻碍线粒体的呼吸和磷脂大分子的氧化,最终导致线粒体膜和质膜的损伤,触发核苷酸的外流,最终导致细菌死亡[40]。

4)产生氧化应激反应　WANG等[41]研究了美拉德反应衍生肽的水解产物对大肠杆菌的影响,结果表明,在短肽HGM-Hp1和HGM-Hp2诱导作用下,胞外和胞内H_2O_2的量显著增加,且胞内H_2O_2量的积累可能是肽触发ROS途径,导致氧化应激产生抑菌作用,首次报道了美拉德反应衍生肽的水解产物可能通过诱导胞内产生H_2O_2发挥抗菌作用。

抗菌肽的膜靶向和非膜靶向等多靶点作用模式是细菌不易对其产生耐药性的主要原因,两者可以联合发挥作用。KO等[42]认为天然多肽pleurocidin在生理盐浓度下对耐药金黄色葡萄球菌仍有抑菌活性,通过

去极化实验、碘化丙钠摄取实验和 DNA 结合实验表明，pleurocidin 破坏细胞膜的完整性进入胞内与 DNA 结合从而杀死细菌，结晶紫染色和显微镜观察可知，低浓度 pleurocidin 对生物膜具有抑制和清除作用。arenicin-3 是一种新型抗菌肽，能够与革兰氏阴性菌的外膜和细胞膜结合并破坏其完整性，转移至胞内抑制蛋白质合成，arenicin 家族对多种耐多药革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均有杀菌作用，具有很大的临床应用潜力[2]。因此，细胞膜不再是抗菌肽作用于病原体唯一的靶点，抗菌肽还作用于细胞壁和胞内核酸、蛋白、酶以及细胞器等抑制胞内关键过程，导致病原体代谢受阻从而造成细菌死亡。针对抗菌肽胞内靶点机制的研究，可预防病原体对其产生耐药性。

2.3　参与免疫调节机制

抗菌肽不仅可以直接杀死细菌，还以间接作用方式通过参与不同的免疫调节效应发挥抗菌活性，诱导细胞因子分泌并招募巨噬细胞、诱导合成促炎因子、减少内毒素引起的炎症反应以及调节适应性免疫等能够增强机体的抗感染能力[7,40]。

综上所述，抗菌肽静电结合细胞膜后形成“桶-板型”、“环孔型”孔洞或“毯式”裂解细胞膜等导致其渗透性增强，细胞内容物溢出，最终导致病原体死亡；抗菌肽靶向细胞壁、结合胞内生物大分子物质或细胞器，影响细胞的呼吸、渗透调节、肽聚糖和脂质合成、ATP 生成等，造成必需的离子和代谢物溢出。此外，抗菌肽还可通过参与体内免疫调节作用间接发挥抗菌活性。总之，抗菌肽有多种作用机制且作用靶点丰富，致使病原菌难以产生耐药性，大大降低了使用风险，有望成为替代抗生素的新一代抗菌药物。

3　抗菌肽在医药领域的应用

近年来，抗菌肽的多种生物活性逐渐得到确认，其抗细菌、抗真菌、免疫调节、抗癌细胞、抗病毒和抗寄生虫等作用在医药领域具有广泛的应用前景。

3.1　抗菌作用

抗菌肽的广谱抗菌性，不仅针对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，还抑制真菌分生孢子和菌丝的生长。合成肽 brilacidin 可作为静脉注射制剂，治疗革兰氏阳性菌引起的皮肤感染（NCT02052388）以及用于头颈癌患者放射性口腔黏膜炎的口腔冲洗（NCT02324335），目前已分别完成Ⅱ期临床试验，Cellceutix 公司和 FDA（Food and Drug Administration）均批准将 brilacidin 推进到Ⅲ期临床试验[2]。抗菌肽 rBPI 21 对革兰氏阴性菌表现出极强的杀菌活性，正在进行Ⅲ期临床试验用于治疗脑膜炎[43]。arenicin-3（专利号 WO2011070032 A1）正被开发用于治疗由革兰氏阴性菌引起的获得性肺炎和尿路感染[2]。Novexatin NP21 和 HXP124 应用于指甲真菌感染，已分别完成Ⅱb 和Ⅱa 期临床试验[3]。FDA 和 EMEA（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products）已批准将抗真菌感染的抗菌肽 caspofungin，anidulafungin 和 micafungin 等用于治疗全身性念珠菌血症和念珠菌病[44]。RIORDAN 等[45]报道了一种将人类防御肽附着于医院器械钢铁表面的优良抗菌材料，可用于医疗保健领域，预防感染传播。

3.2　免疫调节作用

作为天然免疫的重要介质，抗菌肽是先天免疫和适应性免疫的桥梁，在免疫反应的不同阶段具有多种功能。抗菌肽在治疗慢性炎症中发挥作用，促进辅助性 T 细胞增殖和 T 细胞趋化因子的产生，增加体内抗体 IgG 的水平，促进巨噬细胞的凋亡，激活淋巴细胞清除受感染的细胞。抗菌肽参与急性感染相关的宿主防御，诱导细菌裂解，促进巨噬细胞前期的吞噬作用并防止扩散感染，刺激成纤维细胞和上皮细胞有丝分裂，促进成纤维细胞的生长，加速伤口愈合[7,40]。宿主防御肽 LL-37 用于治疗慢性伤口感染（如小腿溃疡），已开始临床探索[26]。MANKO-PRYHODA 等[46]报道了采用抗菌肽治疗感染十二指肠贾第虫（*Giardia duodenalis*）和肠道致病性大肠埃希菌（*Escherichia coli* EPEC）的小鼠，研究表明，体内的鼠防御素-3 和三叶肽因子-3 表达水平提高，减轻了小鼠疾病的严重程度。

3.3　抗癌作用

癌细胞膜中少量磷脂酰丝氨酸外化、阴离子糖蛋白（黏蛋白、蛋白聚糖）在癌细胞中过表达、外膜总负电荷增多、胆固醇含量降低和微绒毛增加，导致阳离子抗菌肽能够与其特异性结合[25]。抗菌肽还可以干扰癌细胞的能量代谢，抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡和周期阻滞[47]。研究发现，抗菌肽对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌和白血病等均有作用。LEWIES 等[47]发现抗菌肽通过负向影响能量

代谢，降低黑素瘤细胞的侵袭、增殖和转移(糖酵解和线粒体呼吸)，增加活性氧的产生，引起细胞凋亡。非洲爪蟾皮肤分泌的抗菌肽 magainin，用其开发的抗菌肽药品 MAI278 已接近完成Ⅲ期临床试验，可把宿主防御肽变成一种新型的抗菌治疗药物，用于治疗肿瘤细胞和病毒感染[48]，抗菌肽 temporins(专利号 WO2014003537 A1)可用于治疗癌症[10]。

3.4 其他作用

抗菌肽能结合病毒包膜、抑制基因表达、阻止病毒增殖以及扰乱病毒的组装程序等发挥抗病毒活性[3]。抗菌肽对艾滋病毒 HIV、单纯胞疹病毒 HSV、乙肝病毒 HBV、丙肝病毒 HCV 和乙型脑炎病毒 JEV 等多种病毒均有抑制作用[7]。epinecidin-1 是对抗乙型脑炎病毒 JEV 的灭活疫苗，还是对抗神经坏死病毒的化疗剂[43]。temporins 具有较强的抗耐药利什曼原虫活性的作用，能有效杀死细胞内的寄生虫而不对宿主巨噬细胞产生毒性，这些小分子肽是一类具有开发治疗潜力的新型抗寄生虫药物。

目前抗菌肽因稳定性、溶血性及毒性等问题，主要用于局部皮肤，且多处于临床试验阶段。2 种抗菌肽的结合或抗菌肽序列结构的修饰，可改善抗菌肽毒性及溶血性问题。抗菌肽组装体作为功能药物载体，在传递药物和生物活性分子时能够减少临床医疗过程中病菌感染[49]。此外，传递系统(聚合物凝胶、各种无机纳米材料、自组装体系)作为抗菌肽和其他生物大分子药物的载体，可应对各种环境刺激(离子强度、pH 值、温度等)，提高其生物活性、生物利用度和靶向特异性，克服溶血性并降低细胞毒性等，已成为药物循环中的重要环节[50]。NORDSTRÖM 等[51]研究了纳米凝胶和抗菌肽结合的影响因素，将可降解阴离子树突状纳米凝胶(DNG)作为 LL-37 和 DPK-060 的载体。肽和 DNGs 肽均引起膜的不稳定，两者抗菌活性相当，当 DNGs 肽浓度为 100 μmol/L(高浓度)时，显示出对红细胞的低毒性作用。

4 结 语

抗菌肽作为一种小分子新型“抗生素”，其多种抗菌机制比传统的抗生素具有显著优势。近年来，针对抗菌肽的结构、活性以及作用机制方面的研究不断深入，在作用过程中如何发挥抗菌肽的活性并应用于医药临床尚存在以下问题。

1)膜作用模型与抗菌肽体外靶向结合研究不能完全清楚地反映抗菌肽在体内复杂环境条件下的活性与抑菌状况，需结合体内抑菌机制加以研究，推动抗菌肽的开发应用。

2)抗菌肽的安全性(毒性、溶血性)和稳定性(包括抗菌肽在体内半衰期、酶解稳定性、盐敏感性)是医药领域开发应用面临的挑战。有报道表明，延长抗菌肽的暴露时间，可通过替换氨基酸残基、修饰或杂合肽优化抗菌肽结构，提高其活性，降低毒副作用并预防耐药性的产生。

3)传递系统作为抗菌肽的药物循环载体，尚处于研发的早期阶段，需进一步了解肽分子、载体材料和环境等在抗菌肽与传递载体结合过程中的各项指标，提高整体性能。利用抗菌肽的广谱抗菌性与绿色天然提取物中的抗菌活性物质联合作用，提高其抗菌活性和生物利用度，降低耐药性、细胞毒性和溶血性已成为研究热点。随着现代分子生物学、生物信息学、蛋白质组学、基因组学、基因工程等学科的发展，抗菌肽的构效关系和作用机制将会得到逐渐阐明，也会进一步推动抗菌肽的广泛应用。

参考文献/References:

[1] WANG Shuai, ZENG Xiangfang, YANG Qing, et al.Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(5): 603-614.

[2] CIUMAC D, GONG Haoning, HU Xuzhi, et al. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2019, 537: 163-185.

[3] MOOKHERJEE N, ANDERSON M A, HAAGSMAN H P, et al.Antimicrobial host defence peptides: Functions and clinical potential [J]. Drug Discovery, 2020,19(5): 311-332.

[4] 许晓燕，夏嫱.昆虫抗菌肽免疫调控作用及机制研究进展[J].医学研究生学报，2020，33(7)：771-776.
XU Xiaoyan, XIA Qiang. Progress in immunomodulatory effects and their mechanisms of insectantimicrobial peptides[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2020, 33(7): 771-776.

[5] TANG S S, PRODHAN Z H, BISWAS S K, et al. Antimicrobial peptides from different plant sources: Isolation, characterisation, and purification[J]. Phytochemistry, 2018, 154: 94-105.

[6] SIVAKAVALLI J, JAMES A, PARK K, et al.Purification of WAP domain-containing antimicrobial peptides from green tiger shrimp

Peaneaus semisulcatus[J].Microbial Pathogenesis, 2020,140: 103920.

[7] MORAVEJ H,MORVAEJZ,YAZDANPARAST Z, et al.Antimicrobial peptides: features, action, and their resistance mechanisms in bacteria[J].Microbial Drug Resistance, 2018,24(6): 747-767.

[8] JEONG J H, KIM M, KIM Y. NMR structural studies and mechanism of action of lactophoricin analogs as antimicrobial peptides[J].Biochimicaet BiophysicaActa(BBA)-Biomembranes,2020,1863(1):183469.

[9] RAHEEM N, KUMAR P, LEE E, et al.Insights into the mechanism of action of two analogues of aurein 2.2[J].Biochimicaet Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes,2020.doi:10.1016/j.bbamem.2020.183262.

[10] LADRAM A.Antimicrobial peptides from frog skin biodiversity and therapeutic promises[J].Frontiers in Bioscience,2016,21(7): 1341-1371.

[11] 陈选,陈旭,韩金志,等.海洋鱼源抗菌肽的研究进展及其在食品安全中的应用前景[J/OL].食品科学.[2020-07-22]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20200722.1456.156.html.
CHEN Xuan, CHEN Xu, HAN Jinzhi, et al.Research Progress and Application Prospect of Antimicrobial Peptides From Marine Fish in Food Safety[J/OL]. Food Science.[2020-07-22].https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20200722.1456.156.html.

[12] LI Tingting,LIU Quanwei, WANG Dangfeng, et al.Characterization and antimicrobial mechanism of CF-14, a newantimicrobial peptide from the epidermal mucus of catfish[J]. Fish & Shellfish Immunology,2019,92: 881-888.

[13] AN Mingyu,GAO Jie, ZHAO Xiaofan, et al.A new subfamily of penaeidin with an additional serine-rich region from kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*) contributes to antimicrobial and phagocytic activities[J].Developmental & Comparative Immunology,2016, 59: 186-198.

[14] BANDEIRA P T,VEMAL J,MATOS G M, et al.A Type Ⅱ acrustin from the pink shrimp *Farfantepenaeus paulensis*(crus*Fpau*) is constitutively synthesized and stored by specific granule-containing hemocyte subpopulations[J].Fish & Shellfish Immunology,2020,97: 294-299.

[15] ZHANG Heqian, CHENG Wenzhi, ZHENG Libing, et al.Identification of a group D anti-lipopolysaccharide factor (ALF) from kuruma prawn (*Marsupenaeus japonicus*) with antibacterial activity against vibrio parahaemolyticus[J].Fish & Shellfish Immunology,2020, 102: 368-380.

[16] BRADY D,GRAPPUTO A,ROMOLI O, et al.Insect cecropins, antimicrobial peptides with potential therapeutic applications[J].International Journal of Molecular Sciences, 2019,20(23): 5862.

[17] 杨雪.家蝇两种新型抗菌肽基因 muscin 和 domesticin 的鉴定[D].保定:河北大学,2015.
YANG Xue. Identification of Two New Antibacterial Peptides, Muscinand Domestic, in Musca Domestica[D]. Baoding: Hebei University, 2015.

[18] SHAHMIRI M,ENCISO M,MECHLER A.Controls and constrains of the membrane disrupting action of aurein 1.2[J].Scientific Reports,2015,5:16378.

[19] PFALZGRAFF A,BRANDENBURG K,WEINDL G.Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds[J].Frontiers in Pharmacology,2018,9:281.

[20] HOURI A J,MECHLER A.Mechanism of action of the antimicrobial peptide caerin 1.1[J].Chemistry Select, 2020, 5: 5895-5902.

[21] CESPEDES G F,LORENZÓN E N,VICENTE E F,et al.Mechanism of action and relationship between structure and biological activity of Ctx-Ha:A new ceratotoxin-like peptide from *Hypsiboas albopunctatus*[J].Protein and Peptide Letters,2012,19(6):596-603.

[22] FALANGA A, LOMBARDI L, FRANCI G, et al. Marine antimicrobial peptides: Nature provides templates for the design of novel compounds against pathogenic bacteria[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(5): 785-797.

[23] HARTMANN M,BERDITSCH M,HAWECKER J,et al.Damage of the bacterial cell envelope by antimicrobial peptides gramicidin S and PGLa as revealed by transmission and scanning electron microscopy[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2010,54(8):3132-3142.

[24] TOKE O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections[J]. Peptides Science, 2005, 80(6): 717-735.

[25] ROBERT É, LEFÉVRE Ť, FILLION M, et al.Mimicking and understanding the agglutination effect of the antimicrobial peptide thanatinusing model phospholipid vesicles[J]. Biochemistry, 2015, 54(25): 3932-3941.

[26] BAXTER A A, LAY F T, POON I K H, et al. Tumor cell membrane-targeting cationic antimicrobial peptides: novelinsights into mechanisms of action and therapeutic prospects[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2017, 74(20): 3809-3825.

[27] XHINDOLI D,PACOR S,BENINCASA M,et al.The human cathelicidin LL-37:A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator[J].Biochimica et BiophysicaActa,2016,1858(3):546-566.

[28] SINHA S,ZHENG L Z,MU Y G,et al.Structure and interactions of A host defense antimicrobial peptide thanatin in lipopolysaccharide micelles reveal mechanism of bacterial cell agglutination[J].Scientific Reports,2017,7(1):17795.

[29] ZETH K,SANCHO-VAELLO E.The human antimicrobial peptides dermcidin and LL-37 show novel distinct pathways in membrane interactions[J].Frontiers in Chemistry,2017,5:86.

[30] BOIX-LEMONCHE G, LKKA M, SKERLAVAJ B. A rapid fluorescence-based microplateassay to investigate the interaction of membrane active antimicrobial peptides with whole Gram-positive bacteria[J]. Antibiotics, 2020, 9(2): 92-107.

[31] OMARDIEN S,BRUL S,ZAAT S A J.Antimicrobial activity of cationic antimicrobial peptides against gram-positives:Current progress made in understanding the mode of action and the response of bacteria[J].Frontiers in Cell and Developmental Biology,2016,4:111.

[32] WENZEL M,CHIRIAC A I,OTTO A,et al.Small cationic antimicrobial peptides delocalize peripheral membrane proteins[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2014,111(14):E1409-E1418.

[33] BONDARYK M, STANISZEWSKA M, ZIELINSKA P, et al. Natural antimicrobial peptides as inspiration for design of a new generation antifungal compounds[J]. Journal of Fungi, 2017, 3(3): 46-81.

[34] HE S W,WANG G H,YUE B,et al.TO17:A teleost antimicrobial peptide that induces degradation of bacterial nucleic acids and inhibits bacterial infection in red drum,*Sciaeno psocellatus*[J].Fish & Shellfish Immunology,2018,72:639-645.

[35] CARDOSO M H, MENEGUETTI B T, COSTA B O, et al. Non-Lytic antibacterial peptides that translocate through bacterial membranes to act on intracellular targets[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(19): 4877-4899.

[36] MARDIROSSIAN M,PÉRÉBASKINE N,BENINCASA M,et al.The dolphin proline-rich antimicrobial peptide Tur1A inhibits protein synthesis by targeting the bacterial ribosome[J].Cell Chemical Biology,2018,25(5):530-539.

[37] BRAFFMAN N R, PISCOTTA F J, HAUVER J, et al.Structural mechanism of transcription inhibition by lasso peptides microcin J25 and capistruin[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019,116(4): 1273-1278.

[38] BERDITSCH M, AFONIN S, REUSTER J, et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of *Staphylococci* and *Enterococci*[J].Scientific Reports, 2019, 9(1): 1-15.

[39] BERDITSCH M,AFONIN S,STEINEKER A,et al.Fermentation and cost-effective 13C/15N labeling of the nonribosomal peptide gramicidin S for nuclear magnetic resonance structure analysis[J].Applied and Environmental Microbiology,2015,81(11):3593-3603.

[40] LEI Jun, SUN Lichun, HUANG Siyu,et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications[J].American Journal of Translational Research, 2019, 11(7): 3919-3931.

[41] WANG Jiaxing,WEI Rongbian,SONG Ru.Novel antibacterial peptides isolated from the maillardreaction products of half-fin anchovy (*Setipinna taty*) hydrolysates/glucose and their mode of action in *Escherichia coli*[J]. Marine Drugs, 2019, 17(1): 47-64.

[42] KO S J,KANG N H,KIM M K,et al.Antibacterial and anti-biofilm activity,and mechanism of action of pleurocidin against drug resistant *Staphylococcus aureus*[J].Microbial Pathogenesis,2019,127:70-78.

[43] LAKSHMAIAH N J,CHEN J Y.Antimicrobial peptides:Possible anti-infective agents[J].Peptides,2015,72:88-94.

[44] RAUTENBACH M,TROSKIE A M,VOSLOO J A.Antifungal peptides:To be or not to be membrane active[J].Biochimie,2016,130:132-145.

[45] RIORDAN L, SMITH E F, MILLS S, et al.Directly bonding antimicrobial peptide mimics to steel and the real world applications of these materials[J]. Materials Science and Engineering, 2019, 102: 299-304.

[46] MANKO-PRYHODA A, ALLAIN T, MOTTA J P, et al.*Giardia* spp. promote the production of antimicrobial peptides and attenuate disease severity induced by attaching and effacing enteropathogens via the induction of the NLRP3 inflammasome[J]. International Journal for Parasitology,2020, 50(4): 263-275.

[47] LEWIES A,WENTZEL J F,MILLER H C,et al.The antimicrobial peptide nisin Z induces selective toxicity and apoptotic cell death in cultured melanoma cells[J].Biochimie,2018,144:28-40.

[48] 燕晓翠,杨春蕾,姚大为,等.抗菌肽的国内外研究进展[J].天津农业科学,2017,23(5):35-41.
YAN Xiaocui,YANG Chunlei,YAO Dawei,et al.Research progress on domestic and abroad of antibacterial peptides[J].Tianjin Agricultural Sciences,2017,23(5):35-41.

[49] 周欣宇,周春才.抗菌肽及类抗菌肽的设计、合成及应用[J].化学进展,2018,30(7):913-920.
ZHOU Xinyu, ZHOU Chuncai. Design, synthesis and applications of antimicrobial peptides and antimicrobial peptide-mimetic copolymers [J]. Progress in Chemistry, 2018, 30(7): 913-920.

[50] NORDSTRÖM R, NYSTRÖM L, ILYAS H, et al. Microgels as carriers of antimicrobial peptides:Effects of peptide PEGylation[J]. Colloids and Surfaces A, 2019, 565: 8-15.

[51] NORDSTRÖM R, ANDREÉN O C J, SINGH S, et al. Degradable dendritic nanogels as carriers for antimicrobial peptides[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2019, 554:592-602.