

# 抗菌肽研究进展

黄现青\*

(河南农业大学食品科学技术学院, 郑州 450002)

**摘要:** 寻找新型更安全、环保的食品防腐剂和无残留、无耐药性的饲料添加剂是目前食品行业和畜牧行业的一个研究热点。与传统的食品防腐添加剂相比, 抗菌肽具有抗菌谱广、对环境无污染、可生物降解、协同作用、不易产生耐药性、稳定性好、作用范围广等优点, 本文主要对抗菌肽的特点、作用机制与应用进行了介绍。随着人们生活水平的提高和对健康、长寿的重视, 逐渐对一些可以直接或间接在体内蓄积的食品及饲料添加剂提出了更安全、更环保的要求, 而抗菌肽的特点符合这一时代的需求特征, 必将在防腐添加剂方面得到广泛应用。

**关键词:** 抗菌肽; 防腐剂; 食品

## Research progress of antibacterial peptide

HUANG Xian-Qing\*

(College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

**ABSTRACT:** Presently, more environmental amity and safer food preservatives and no residual, no drug-fast feed additives were hotly studied in food industry and livestock industry. Compared with traditional food preservatives, antibacterial peptides had many advantages, such as broad antibacterial spectrum, pollution-free, biological degradation, synergistic effect, no drug resistance, good stability and broad effective scope, *etc.* Characteristics, functional mechanism and application of antibacterial peptides were introduced in this paper. With the increasing of living standard and the concern on health and longevity, safer and more environmental protective demands for food and feed additives which can accumulate directly and indirectly in the body were put forward. The characteristics of antibacterial peptides are according with modern demand characteristics, which will be widely applied in preservatives.

**KEY WORDS:** antibacterial peptides; preservatives; food

## 1 前言

抗菌肽(antibacterial peptides, ABPs)又称抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs), 其主要的化学本质为多肽, 由于抗菌肽除具有非特异性地抗细菌、真菌、病毒等病原体外<sup>[1]</sup>, 还具有抗肿瘤细胞、抗原虫作用, 所以又称为肽类

抗生素(peptide antibiotic)。广义上的抗菌肽是指由生物有机体产生的具有抗菌活性或者防御功能的小分子肽类物质, 广泛存在于生物体内, 从微生物到动植物, 包括细菌、真菌、昆虫、被囊动物、两栖类动物、甲壳类动物、鸟类、鱼类、哺乳动物、植物等所有生物体<sup>[2]</sup>。对于多细胞生物来说, ABPs 主要是指具有抵御外界微生物侵害、清除体内

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671916)

**Fund:** Supported by the National Natural Science Foundation of China (31671916)

\*通讯作者: 黄现青, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为肉品科学与食品安全

\*Corresponding author: HUANG Xian-Qing, Associate Professor, College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, zhengzhou 450002, China. E-mail: hxq8210@126.com

突变细胞的一类小分子的多肽类物质<sup>[3]</sup>, 是生物先天免疫的重要组成部分<sup>[4]</sup>, 称之为生物体的“第二防御体系”; 而对于单细胞生物来讲则主要是指在其生长增殖过程中产生的能够抑制其他微生物生长繁殖或者杀灭其他微生物的小分子肽类物质。

自 1981 年 Boman 等<sup>[5]</sup>从借古比天蚕蛹(*Hyatophora cecropia*)免疫血淋巴中提纯了第一个抗菌肽天蚕素(Cecropin)以来, 已有近千种抗菌肽成份被分离纯化, 特别是近年来随着抗生素耐药性和残留等安全问题的日益严重, 抗菌肽的研究开发成为近年研究的新热点。抗菌肽最早是在昆虫的免疫作用中被发现的, 所以最早一直单纯地被作为机体免疫成分之一进行理论研究和应用研究, 而目前研究表明, 抗菌肽类物质不仅对细菌具有较强的抑制效果, 对原虫、病毒、肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用和杀灭作用, 伴随着 ABPs 作用特性和效果被认识清楚, 其在医药行业、环境治理、畜牧行业、食品工业、农业生物防治、化妆品工业、炼油工业等行业中均被广泛应用<sup>[6-12]</sup>。

## 2 抗菌肽的发现与发展

早在 20 世纪 50 年代, Hotchkiss 就从短芽孢杆菌分离出了短杆菌酪肽和短杆菌肽, 发现它们对多数病原菌有很强的杀伤活性, 但因其对真核细胞的毒性作用也很强而未能应用于抗感染治疗<sup>[13]</sup>。1969 年 Zeya 等<sup>[14]</sup>从兔多形核白细胞分离出 5 种非溶血性阳离子抗微生物蛋白, 并发现阳离子蛋白通过其携带的正电荷而发挥跨膜作用。1978 年 Weis 等<sup>[15]</sup>从一个慢性骨髓性白血病患者中性粒细胞中分离到杀菌通透性增加蛋白(bacterial permeability-inducing protein, BPI), 发现 BPI 除具有抗菌活性外, 还具有中和内毒素作用。Boman 等<sup>[5,16]</sup>于 1972 年发现果蝇中存在抗菌活性物质, 1981 年发现正常的天蚕蛹血淋巴无抗菌活性, 但在细胞感染时血淋巴却有很强的抗菌生物活性, 并从受细胞感染的血淋巴细胞中分离到了具有抗菌活性的抗菌肽。此后的 20 多年里, 人们陆续从其他植物、昆虫、两栖类动物、哺乳动物及人体中发现将近千种抗菌肽成份。

## 3 抗菌肽的优缺点

虽然抗生素类药物存在耐药性和药物残留两个难以克服的严重缺点, 但其作为一种强有力的治疗药物还有其存在的价值。而抗菌肽是宿主有机体例如微生物、昆虫、植物、脊椎动物、哺乳动物产生的防御性分子, 是生物机体组成部分, 有着特殊的作用方式和优越性, 例如不易产生耐药性、对环境友好不会导致环境的污染。但其作为一种新兴的抗菌剂(药物)或者是杀菌剂(药物), 无论其作用机制、应用还是安全性问题均处于研究开发和探索阶段, 还需要为其广泛的、大量的使用奠定更为详细和严谨的理论基础。

### 3.1 广谱抗微生物

抗菌肽具有较广的抗菌谱, 无论是对  $G^+$ 、 $G^-$  均有效, 并且有些抗菌肽还对真菌、病毒、肿瘤细胞、寄生虫、原生动物的抑制或杀灭作用。实验证明, 抗菌肽可以杀死草履虫、变形虫等, 例如柞蚕抗菌肽 D 对阴道毛滴虫有杀伤作用<sup>[17]</sup>。很多研究表明, 某些类型的抗菌肽具有抗 DNA、RNA 病毒的作用<sup>[18]</sup>。蜂毒素(Melittins)和天蚕素(Cecropins)在亚毒性浓度下通过阻遏基因表达来抑制 HIV-1 病毒的增殖<sup>[18]</sup>。Magainin-2 对疱疹病毒 HSV-1(herpes simplex virus, HSV)和 HSV-2 有一定的抑制效果<sup>[19]</sup>。Shin 等<sup>[20]</sup>报道了合成的肽 Cecropin A(1-8)、Magainin 2(1-12)具有抑制人慢性骨髓瘤细胞、人急性 T-细胞白血病细胞、人肺癌细胞、人乳腺癌细胞生长的作用。由于抗菌肽具有较广的抗菌谱, 无论是在食品工业还是医药行业抗菌肽都得到了广泛的关注和研究。

### 3.2 抗菌肽具有作用快速、安全、无残留的特点

抗菌肽由于分子较小, 在机体受到侵犯时, 几分钟内就能产生<sup>[21]</sup>, 且扩展速度比体内免疫细胞更快更灵活<sup>[22]</sup>。抗菌肽独特的抗菌机制更形成了不耐药的特性, 这就超越了抗生素的局限, 是新一代的高效抗菌剂<sup>[23]</sup>。食品安全和动物食品安全有赖于生产过程的各个环节, 使用无污染、无残留、无毒副作用的食品添加剂是解决问题的一个关键。抗菌肽是动物体成分之一, 参与生命过程, 是小分子短肽, 具有安全无毒副作用的生物学特性<sup>[24]</sup>。食品行业对防腐添加剂的安全问题、质量问题、残留问题等方面均有较高度度的要求, 抗菌肽具有一系列的优点可以满足食品防腐添加剂的高要求。

### 3.3 抗菌肽刺激和参与机体免疫反应

先天性免疫和后天获得性免疫是宿主抵御外来感染的防御体系的基础, 其中先天性免疫是机体防御体系的第一道防线。先天性免疫的机制主要是由存在机体各种分泌液中广谱的抗菌物质发挥作用, 例如 Cathelicidins 和小分子的阳离子多肽即防卫素<sup>[25]</sup>。其中的防卫素主要通过直接作用于病原微生物的膜系统导致膜完整性的破坏或者功能的丧失, 最终导致微生物有机体的溶解。此外抗菌肽还可参与宿主天然免疫的其他反应, 比如刺激单核细胞和嗜中性白细胞的趋化作用、促进肥大细胞组织胺的释放、抑制组织蛋白酶以及促进创伤愈合。当宿主感染病原菌时, 体内抗菌肽的表达量会相应增加, 这可以从一些动物模型的实验结果中看到, 如牛感染似隐孢菌时, 肠防御素含量提高了 5 倍; 猪感染沙门氏菌时, Cathelicidins 表达量增加 3 倍。当然研究者是无法在人体内做实验, 但是从一些疾病患者的生理反应中可以看到类似的结果, 如感染肺炎球菌的病人, 其细胞质中 HBD-2 的表达量增加 4 倍<sup>[26]</sup>。

### 3.4 与其他抗菌物质的联合作用

研究发现, 抗菌肽与其他抗菌物质或者传统抗生素联用, 可提高其作用效果, 与溶菌酶也有协同作用。至今未见有关抗菌肽与其他药物相拮抗的报道, 这就显示出抗菌肽比微生态制剂等绿色添加剂更有优势。Chen 等<sup>[27]</sup>研究了来源于人体上皮表面的抗菌物质 HBD、Cathelicidin LL-37、溶菌酶(lysozyme)三者之间在不同的酸性和中性环境条件下的协同抑制金黄色葡萄球菌和埃希氏大肠杆菌的作用效果, 结果表明三者在中性环境条件下均有抑制金黄色葡萄球菌和埃希氏大肠杆菌的作用, 且存在量效关系, 此外在中性环境条件下不同的组合对金黄色葡萄球菌和埃希氏大肠杆菌的抑制作用存在协同或者叠加的效果。在酸性环境的条件下, HBDs、Cathelicidin LL-37 和溶菌酶的协同作用更加显著。

### 3.5 对环境有较强的抗性, 适合做添加剂

抗菌肽在 100 °C 加热 10 min 条件下仍能保持活力, 对 pH 值有较强适应性、水溶性。部分抗菌肽尚具备抵抗胰蛋白酶或胃蛋白酶水解的能力, 进入动物消化道能很好地发挥抗菌功效。这弥补了其他添加剂如酶制剂、微生态制剂等易受影响的缺陷, 更便于在生产中应用<sup>[28]</sup>。而抗菌肽作为食品添加剂具备良好的安全性、热稳定性、宽酸碱范围特点, 这为其广泛应用奠定了基础。

## 4 抗菌肽的生物活性

### 4.1 广谱抗菌活性

传统抗生素通常只对细菌有效, 对真菌、病毒等病原体无效, 而抗菌肽的抗菌谱较传统抗生素更广。来自昆虫、猪、蛙、人等的抗菌肽均既有抗 G<sup>-</sup>、G<sup>+</sup>作用, 又有抗真菌、抗病毒作用。抗菌肽不仅具有良好的抗菌活性, 不同抗菌肽或与传统抗生素联用, 还具有协同或者叠加效果, 甚至拓宽传统抗生素的抗菌谱。实验结果表明, 抗菌肽 Synerporin S-10 和 Synerporin LSB-1 与替卡西林联用能明显提高替卡西林的抗菌活性, 使替卡西林对大肠杆菌和铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 降低。Synerporin C2 与抗真菌药物联用, 可明显降低两性霉素 B 和制霉菌素的用量, 既达到了治疗目的, 又减少了用量, 降低了抗真菌药物的毒性副反应, 是一个很有实用价值的新发现<sup>[29]</sup>。此外有研究表明, 部分抗菌肽还具有抗支原体、抗衣原体、抗原虫作用<sup>[30]</sup>。

### 4.2 抗病毒活性

Rowley 等<sup>[31]</sup>对分离自海洋菌类的线状脂肽 Halovirs 的抗病毒活性研究表明, 其具有较强的抗 HSV-1 和 HSV-2 病毒的作用。人中性粒细胞防御素 HNP-1 对疱疹病毒有抑制作用。Wachinger 等<sup>[18]</sup>研究表明, 蜂毒素和天蚕素可以在

亚毒性浓度下抑制爱滋病毒 HIV-1 的基因表达, 减少 HIV-1 的增殖。此外, 部分抗菌肽还具有抑制 HIV 逆转录酶活性的作用<sup>[32]</sup>。

### 4.3 抗肿瘤活性

目前, 在肿瘤化学治疗方面, 很多化疗药物对肿瘤细胞和正常细胞均有不同程度的抑杀作用, 造成的毒副作用十分严重。由于真核细胞和肿瘤细胞一些组成上的不同及抗菌肽的特异作用机制, 抗菌肽可以特异性作用于肿瘤细胞而起到抗肿瘤作用<sup>[29]</sup>。实验研究表明, 1 μg/mL 的人源性抗菌肽与肿瘤细胞作用 14 h 就有明显的杀瘤作用。Cecropin、Magainin、鼠抗菌肽 NP-1 和 NP-2 及人抗菌肽 HNP-1 均表现出对肿瘤细胞如纤维瘤细胞、宫径癌细胞、肺癌细胞等的杀伤作用。

### 4.4 抗原虫作用

Leite 等<sup>[30]</sup>报道, 自巴西青蛙上皮分泌液中分离的抗菌肽 Phylloseptins 表现出了抗克氏锥虫活性。Hu 等<sup>[33]</sup>报道由刺舌蝇中分离的抗菌肽 Attacin 具有抗布鲁斯氏锥虫效果。此外由沙蝇中分离到的防卫素也具有有效的抗原虫动物利什曼虫作用。

### 4.5 机体防御及促进伤口愈合

动物机体黏膜表面暴露于外界环境中, 有被外源病原微生物感染的危险, 但是机体一般情况下不会被感染, 提示这些组织中存在较强的抗感染机制, 抗菌肽就在其中起关键防御作用物质之一, 这些黏膜防御肽包括了 Andropin、Magainin、Tracheal antimicrobial peptide、Enteric defensins、PR-39 等, 它们在黏膜表面或者是机体内起到防御感染的作用, 这是动物机体在整个进化过程中建立起来的一套非特异的防御体系<sup>[34,35]</sup>。抗菌肽能刺激纤维母细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞的增殖, 促进创面肉芽组织的增生, 加快创面的愈合。分别用抗菌肽 Cytoporin 和磺胺嘧啶银制成的软膏治疗小鼠烧伤, Cytoporin 组愈合快、疤痕小, 磺胺嘧啶银组虽然创面感染得到了控制, 但烧伤创面愈合较 Cytoporin 组慢, 疤痕也较 Cytoporin 组大<sup>[29]</sup>。

## 5 抗菌肽作用机制

目前关于抗菌肽抗菌作用机制研究较多, 不同的抗菌肽作用机制不一, 抗菌肽其抑菌作用机制和抗生素有较大的不同, 非特异性程度较大, 这也是其不易产生耐药性的原因之一, 关于抗菌作用主要集中在以下几方面的研究<sup>[36-38]</sup>。

### 5.1 改变膜通透性

抗菌肽具有较高而且广的抗菌谱, 研究表明其抗菌机制主要是通过其本身的正电荷或者是疏水性与细菌胞浆膜磷脂分子上的负电荷形成静电吸附或者是相似相吸而结

合在脂质膜上,其疏水段借助分子中连接结构的柔性插入到质膜中,进而牵引整个分子进入质膜,扰乱质膜上蛋白质和脂质原有的排列秩序,再通过其分子间的相互位移而聚合形成跨膜离子通道。一般来讲,细菌胞浆内是高渗性的,革兰氏阳性菌的胞内渗透压高达 $(2.03\sim 2.53)\times 10^6$  Pa,革兰氏阴性菌达 $(5.07\sim 6.08)\times 10^6$  Pa。当其在分子间相互位移而在质膜上形成跨膜离子通道后,由于胞浆内的高渗透压使胞内离子大量流失,细菌不能保持其正常渗透压而死亡<sup>[39]</sup>。

## 5.2 抑制细胞呼吸

Fehlbaum 等<sup>[40]</sup>研究了 Thanatin 对大肠杆菌的作用机制,其在低浓度时就有较强的杀灭大肠杆菌的作用,但是即使其浓度提高到 700  $\mu\text{mol/L}$  时仍检测不到胞内  $\text{K}^+$  的泄漏,表明 Thanatin 不是通过改变细胞膜通透性来杀菌的。用 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Thanatin 处理细胞 1 h 后,可监测到细菌呼吸作用变弱,6 h 后呼吸作用完全停止。由此推断,Thanatin 可能是通过抑制细胞的呼吸作用来杀菌。

## 5.3 抑制细胞壁的形成

Ando 等<sup>[41]</sup>报道 Sarcotoxins II 能够抑制细菌细胞壁的形成,使细菌不能维持正常的细胞形态而生长受阻,但对已经形成的细胞壁无作用。

## 5.4 其他作用机制

有研究表明,抗微生物肽类物质可以迅速穿过膜作用在细胞内部的靶位点上。Park 等<sup>[42]</sup>发现蛙的一种抗菌肽 buforin 可以迅速穿过膜结合到 DNA 和 RNA 上,抑制细胞功能导致细菌死亡。一种牛乳铁蛋白水解产物抗菌肽 Lactoferricin(Lfcin-B)被证明能结合在 DNA 的特异区域上调控基因的转录<sup>[43]</sup>。Subbalakshmi 等<sup>[44]</sup>发现牛嗜中性粒细胞表达的抗菌肽 Indolicidin 能够抑制 DNA 的合成。Carlsson 等<sup>[45]</sup>报道,Attacin 能够干扰大肠埃希氏菌细胞外膜蛋白 Omp C、Omp F、Omp A 以及 Lam B 基因的转录,使这些蛋白含量减少,从而导致细胞膜的通透性增加,细菌生长受到抑制。抗菌肽 MDL-1 可与大肠杆菌染色体 DNA 发生相互作用,提示抗菌肽可以和细胞 DNA 结合,然后导致 DNA 的复制、转录、表达功能受抑制,达到迅速杀菌的效果。

## 6 抗菌肽的应用

抗菌肽的应用研究主要集中在食品工业、畜牧生产、医药行业、环境保护、农业生物防治等领域。在食品行业主要作为食品防腐剂进行了大量的应用研究,例如 Nisin 在肉制品、乳制品、罐头食品、啤酒中均有应用或者研究<sup>[46]</sup>。张弘等<sup>[47]</sup>报道了蚯蚓抗菌肽对肉品保鲜效果的研究。在畜牧业主要作为饲料添加剂应用,例如温刘发等<sup>[48]</sup>

分别研究了抗菌肽制剂替代抗生素作为饲料添加剂的应用价值及其对断奶仔猪的影响。而医药行业主要集中在动物疾病防治及人类抗真菌药物、抗病毒药物、抗肿瘤药物、抗寄生虫药物的研究<sup>[49]</sup>。在环境保护方面目前主要围绕除去环境中重金属离子和油类的污染进行了大量的研究<sup>[50]</sup>。农业生物防治则注重一些植物病原菌的防治<sup>[51]</sup>。

## 7 抗菌肽目前存在的问题及展望

**来源问题。**抗菌肽的天然资源有限,化学合成和基因工程便成为获取抗菌肽的主要手段。化学合成肽类成本较高。而通过基因工程在微生物中直接表达抗菌肽基因,可能造成宿主微生物自杀而不能获得表达产物。以融合蛋白的形式表达抗菌肽基因,虽然可以克服这一缺点,但仍存在表达产物少的问题。

**活性问题。**与传统抗生素相比,昆虫抗菌肽的抗菌活性还不够理想。改造已有抗菌肽和设计新抗菌肽分子是创造高活力抗菌肽的有效途径。这就需要进一步研究抗菌肽结构与活性的关系和作用机制,为抗菌肽分子的改造和设计提供足够的理论依据。

**安全性问题。**动物对各种肽的耐受状况尚需研究,特别是作为药物应用进行试验的抗菌肽。

## 参考文献

- [1] Hancock RE. Cationic antimicrobial peptides: towards clinical applications [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2000, 9(8): 1723-1729
- [2] Thennarasua S, Lee DK, Tan A, *et al.* Antimicrobial activity and membrane selective interactions of a synthetic lipopeptide MSI-843 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1711: 49-58
- [3] Masschalck B, Van Houdt R, Michiels CW. High pressure increases bactericidal activity and spectrum of lactoferrin, lactoferricin and nisin [J]. *Int J Food Microbiol*, 2001, 64(3): 325-332
- [4] Fellermann K, Stange EF. Defensins-innate immunity at the epithelial frontier [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (7): 771-776
- [5] Boman HG, Steiner H. Humoral immunity in *Cecropia* pupae [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1981, 75: 94-95
- [6] 黄自然, 黄亚东, 张卫民, 等. 蚕抗菌肽研究与产业化 35 年的回顾和展望[J]. *蚕业科学*, 2015, 1: 5-9  
Huang ZR, Huang YD, Zhang WM, *et al.* Review and prospect of study and industrialization of silkworm antibacterial peptides in the past 35 years [J]. *Acta Sericol Sin*, 2015, 1: 5-9
- [7] 耿艺介, 张倩, 王兴顺, 等. 重组柞蚕抗菌肽 AD 的纯化及鉴定[J]. *中国热带医学*, 2015, 1: 15-18  
Geng YJ, Zhang Q, Wang XS, *et al.* Purification and identification of recombinant cecropin AD [J]. *China Trop Med*, 2015, 1: 15-18
- [8] 王欢, 金莉莉, 王秋雨. 抗菌肽中和脂多糖调节免疫功能的分子机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 1: 137-139.  
Wang H, Jin LL, Wang QY. The molecular mechanism of antibacterial peptides and lipopolysaccharide regulating immune function [J]. *J Cell Mol Immunol*, 2015, 1: 137-139.
- [9] Liao Z, Wang XC, Liu HH, *et al.* Molecular characterization of a novel

- antimicrobial peptide from *Mytilus coruscus* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2013, 34(2): 610–616
- [10] Silva ON, Porto WF, Migliolo L, et al. Cn-AMPI: a new promiscuous peptide with potential for microbial infections treatment [J]. *Biopolymers*, 2012, 98(4): 322–331
- [11] Feng X, Sambanthamoorthy K, Palys T, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 and its fragments possess both antimicrobial and antibiofilm activities against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Peptides*, 2013, 49: 131–137
- [12] Bamfska-Ryhak W, Hkula M, Dawgul M, et al. Safety profile of antimicrobial peptides: camel, citropin, protegrin and lipopeptide on HaCaT keratinocytes [J]. *Acta Pol Pharm*, 2013, 70(5): 795–801.
- [13] Hotchkiss. The chemical nature of gramicidin and tyrocidine [J]. *J Biol Chem*, 1941, 141: 171–185
- [14] Zeya HI, Spitznagel JK. Cationic protein-bearing granules of polymorphonuclear leukocytes: separation from enzyme-rich granules [J]. *Science*, 1969, 163: 1069–1071.
- [15] Weis J, Elsbach P, Olsson I, et al. Purification and characterization of a potent bactericidal membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes [J]. *J Biol Chem*, 1978, 253: 2664–2672.
- [16] Boman H G, Nilsson I, Rasmuson B. Inducible antibacterial defence system in *Drosophila* [J]. *Nature*, 1972, 237: 232–235
- [17] 韩爱萍, 涂冰, 彭朝辉, 等. 柞蚕抗菌肽 D 对宫颈癌细胞及阴道毛滴虫生长的抑制作用[C]. 全国第 8 届生物化学学会论文集, 1993: 83.
- Han AP, Tu B, Peng CH, et al. Inhibitory effect of cecropin D on the growth of cervical cancer cells and vaginal *Trichomonas* [C]. Symposium of the 8th Conference of Biochemistry in China, 1993: 83.
- [18] Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D, et al. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression [J]. *J Gen Virol*, 1998, 79(4): 731–740.
- [19] Aboudy Y, Mendelson E, Shalit I, et al. Activity of two synthetic amphiphilic peptides and magainin-2 against herpes simplex virus types 1 and 2 [J]. *Int J Peptide Protein Res*, 1994, 43: 573–582.
- [20] Shin SY, Kang JH, Jang SY, et al. Effects of the hinge region of cecropin A(1-8)-magainin 2(1-12), a synthetic antimicrobial peptide, on liposomes, bacterial and tumor cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1463(2): 209–218
- [21] Lehrer IR, Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defense [J]. *Curr Opin Immunol*, 1999, 11: 23–27.
- [22] Rivas-Santiago B, Ssda E, Hernandez-Pando R, et al. Antimicrobial peptides in the innate immunity of infectious diseases [J]. *Salud Publica Mex*, 2006, 48(1): 62–71.
- [23] Binder H, Lindblom G. A molecular view on the interaction of the Trojan peptide penetratin with the polar interface of lipid bilayers [J]. *Biophys J*, 2004, 87: 332–342.
- [24] Zasloff M. Antimicrobial peptides of multi-cellular organisms [J]. *Nature*, 2002, 415: 389–395.
- [25] Froy O, Gurevitz M. Arthropod and mollusk defensins-evolution by exon-shuffling [J]. *Trends Genet*, 2003, 19: 684–687.
- [26] 邱晓艳. 抗菌肽的免疫功能和应用前景[J]. *生物学通报*, 2002, 37(1): 24–25.
- Qiu XY. Antibiotic peptides :immunological function and application [J]. *Bull Biol*, 2002, 37(1): 24–25.
- [27] Chen X, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Synergistic effect of antibacterial agents human  $\beta$ -defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 40: 123–132.
- [28] Hancock RE, Diamond G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences [J]. *Trends Microbiol*, 2000, 8: 402–410.
- [29] 周义文. 生物抗菌肽研究进展及应用前景[J]. *国际检验医学杂志*, 2004, 25(2): 131–133.
- Zhou YW. Advances in studies of antimicrobial peptide and applications in food industry and agriculture [J]. *Int Inspect Med J*, 2004, 25(2): 131–133
- [30] Leite JRSA, Silva LP, Rodrigues MIS, et al. Phylloseptins: a novel class of anti-bacterial and anti-protozoan peptides from the *Phyllomedusa* genus [J]. *Peptides*, 2005, 26: 565–573.
- [31] Rowley DC, Kelly S, Jensen P, et al. Synthesis and structure-activity relationships of the halovirins, antiviral natural products from a marine-derived fungus [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 4929–4936.
- [32] Wong JH, Ng TB. Sesquin, a potent defensin-like antimicrobial peptide from ground beans with inhibitory activities toward tumor cells and HIV-1 reverse transcriptase [J]. *Peptides*, 2005, 26: 1120–1126.
- [33] Hu Y, Aksoy S. An antimicrobial peptide with trypanocidal activity characterized from *Glossina morsitans* [J]. *Inspect Biochem Mol Biol*, 2005, 35: 105–115.
- [34] Boulanger N, Lowenberger C, Volf P, et al. Characterization of a defensin from the sand fly *Phlebotomus dubosqi* induced by challenge with bacteria or the protozoan parasite *Leishmania major* [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(12): 7140–7146
- [35] Bevins CL. Antimicrobial peptides as agents of mucosal immunity [J]. *Ciba Found Symp*, 1994, 186: 250–260.
- [36] 金莉莉, 耿玉俊, 王秋雨. 抗菌肽抑菌机制的质膜相关研究方法[J]. *辽宁大学学报: 自然科学版*, 2014, 4: 356–361.
- Jin LL, Gen YJ, Wang QY. Overview of the membrane-associated methods of antibacterial mechanism of antimicrobial peptides [J]. *J Liaoning Univ (Nat Sci Ed)*, 2014, 4: 356–361.
- [37] Rahmanpour A, Ghahremanpour MM, Mehrnejad F, et al. Interaction of piscidin-I with zwitterionic versus anionic membranes: a comparative molecular dynamics study [J]. *J Biomol Structure Dyn*, 2013, 31 (12): 1393–1403.
- [38] Ahmad A, Abroad E, Rabbani G, et al. Identification and design of antimicrobial peptides for therapeutic applications [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2012, 13(3): 211–223.
- [39] 饶贤才, 胡福泉. 肽抗生素控制感染的新希望[J]. *生命的化学*, 2001, 21(5): 357–359.
- Rao XC, Hu FQ. Peptide antibiotics, the new way to control infections [J]. *Chem Life*, 2001, 21(5): 357–359.
- [40] Fehlbaum P, Bulet P, Chernysh S, et al. Structure activity analysis of thanatin a 21-residue inducible insect defense peptide with sequence homology to frog skin antimicrobial peptides [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 1221–1225
- [41] Ando K, Natori S. Inhibitory effect of sarcotoxin II A, and antibacterial protein of sarcophagi peregrine, on growth of *Escherichia coli* [J]. *J Biochem(Tokyo)*, 1988, 103(4): 735–739.

- [42] Park CB, Kim HS, Kim SC. Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: Buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244(1): 253–257.
- [43] Kanyshkova TG, Semenov DV, Buneva VN, et al. Human milk lactoferrin binds two DNA molecules with different affinities [J]. *Febs Lett*, 1999, 451: 235–237.
- [44] Subbalakshmi C, Sitaram N. Mechanism of antimicrobial action of indolicidin [J]. *Fems Microbiol Lett*, 1998, 160(1): 91–96.
- [45] Carlsson A, Engstrom P, Palva ET, et al. Attacin, an antibacterial protein from *Hyalophora cecropia*, inhibits synthesis of outer membrane proteins in *Escherichia coli* by interfering with omp gene transcription [J]. *Infect Immun*, 1991, 59: 3040–3045.
- [46] 幸治梅, 刘勤晋. 微生物防腐剂及其在食品工业中的应用[J]. *中国食品添加剂*, 2003, 4: 86–89.  
Xing ZM, Liu QJ. Microbial preservation and its applications in food industry [J]. *China Food Addit*, 2003, 4: 86–89.
- [47] 张弘, 熊光权, 陆纛. 蚯蚓抗菌液及其防腐保鲜性的研究[J]. *食品科学*, 1991, 10: 29–31.  
Zhang H, Xiong GQ, Lu Y. Study on the antibacterial liquid and preservation of earthworm [J] *Food Sci*, 1991, 10: 29–31.
- [48] 温刘发, 张常明, 付林, 等. 抗菌肽制剂代替抗生素在断奶仔猪日粮中的应用效果[J]. *中国饲料*, 2001, 18: 13–14.  
Wen LF, Zhang CM, Fu L, et al. Application of antimicrobial peptide in the diet of weaned piglets [J] *China Feed*, 2001, 18: 13–14.
- [49] Hino M, Fujie A, Iwamoto T, et al. Chemical diversity in lipopeptide antifungal antibiotics [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2001, 27: 157–162.
- [50] Zouboulis AI, Matis KA, Lazaridis NK, et al. The use of biosurfactants in flotation: application for the removal of metal ions [J]. *Miner Eng*, 2003, 16: 1231–1236.
- [51] 高芬, 郝变青, 马利平, 等. 防治蔬菜枯萎病的芽孢杆菌对植物体内酶活性的影响[J]. *中国生态农业学报*, 2003, 11(1): 38–40.  
Gao F, Hao BQ, Ma LP, et al. The influence of vegetable wilt (*Fusarium oxysporum* f. sp. ) preventing-antagonistic microorganisms (*Bacillus* sp. ) on the activity of some enzymes in plants [J] *Chin J Eco-Agric*, 2003, 11(1): 38–40.

(责任编辑: 姚菲)

### 作者简介



黄现青, 博士, 副教授, 主要研究方向为肉制品加工与食品安全。  
E-mail: hxq8210@126.com