DOI:10.12441/spyswjs.20250515002 [文章编号] 1673-1689(2026)01-0001-12

金黄色葡萄球菌的拮抗菌研究进展

汪偲祺[1] 马原松[1] 赵鑫瑞[1] 周 佩[1] 陆思帆[1] 李玉欣[2] 许银彪[1*]

(1. 河南大学生命科学学院,河南 开封 475004; 2. 河南大学医学院,河南 开封 450046)

摘要:金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是一种常见的革兰氏阳性食源性致病菌,广泛存在于人体皮肤和呼吸道中,可引发肺炎、胸膜炎、心内膜炎、食物中毒及败血症等多种感染性疾病。长期滥用抗生素会导致金黄色葡萄球菌耐药性问题日益严峻,特别是多重耐药菌株的出现,大大降低了治疗效果,因此迫切需要开发新型抗菌手段替代或辅助现有抗生素。微生物天然产物是开发新型抗生素的重要资源,拮抗微生物在其中发挥着重要作用。本文综述了针对金黄色葡萄球菌的拮抗菌种类、抗菌活性物质类型及常用的拮抗菌筛选方法,并进一步探讨了其可能的抑菌机制,旨在为金黄色葡萄球菌的生物防治提供理论指导和新的研究思路。

关键词:金黄色葡萄球菌;拮抗菌株;抗菌机制;芽孢杆菌

Research Progress in Antagonistic Bacteria Against *Staphylococcus aureus*

WANG Caiqi[1] *MA Yuansong*[1] *ZHAO Xinrui*[1] *ZHOU Pei*[1] *LU Sifan*[1] *LI Yuxin*[2] *XU Yinbiao*[1*]

(1. School of Life Sciences, Henan University, Kaifeng 475004, China; 2. Henan Medical School, Henan University, Kaifeng 450046, China)

Abstract: *Staphylococcus aureus*, a common Gram-positive foodborne pathogen, is ubiquitous in the human skin and respiratory tract. It can cause pneumonia, pleurisy, endocarditis, food poisoning, sepsis and other infectious diseases. The widespread and long-term use of antibiotics has aggravated the antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. In particular, the emergence of multi-drug resistant strains has greatly reduced the therapeutic effect. Therefore, developing new antibacterial means to replace or assist existing antibiotics has become an urgent need. Microbial natural products are important resources for the development of new antibiotics, and antagonistic microorganisms play an important role. This paper reviewed the species of antagonistic bacteria against *Staphylococcus aureus*, the types of antibacterial active substances, and the commonly used screening methods of antagonistic bacteria and further discussed the possible antibacterial mechanisms, aiming to provide theoretical guidance and new research ideas for the biological control of *Staphylococcus aureus*.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; antagonistic strain; antibacterial mechanism; *Bacillus*

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是一种常见的革兰氏阳性食源性致病菌,广泛分布于自然环境中,并常寄生于人体皮肤及呼吸道黏膜。该菌可引发多种严重感染性疾病,如肺炎、胸膜炎、心内膜炎、食物中毒以及败血症等。在食品安全领域,金黄色葡萄球菌污染是引起食源性疾病的重要原因之一,其发生率近年来显著上升。2019年发布的一项全球性研究数据显示,已有超

基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(24A210001)。

通信作者:许银彪(1992—),男,博士,副教授,主要从事代谢工程、发酵工程、酶分子理性设计与定向进化改造研究。E-mail:ybiaoxu@henu.edu.cn

收稿日期:2025-05-15 **修回日期:**2025-07-20

过33个国家累计报告了4 733例与该菌相关的感染病例[1]。尽管金黄色葡萄球菌作为人体共生菌群的一部分，存在于约20%的健康个体中[2]，但它也是一种常见的机会致病菌，是引起皮肤及软组织感染的主要病原体之一。在临床治疗中，抗生素通常被用作对抗该菌感染的一线方案。然而，由于抗生素长期的不合理使用甚至滥用，导致耐药菌株广泛分布，且多重耐药现象日趋严重，其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）以及耐万古霉素金黄色葡萄球菌（VISA/VRSA）即为该类耐药性演变的典型案例[3]，使得临床治疗面临严峻挑战，亟需寻找安全、有效且不易诱导耐药性的新型抗感染策略。

在此背景下，基于微生物间天然拮抗作用的生物防治策略逐渐显示出优势。拮抗菌能够通过分泌抗菌活性物质、争夺营养物质或占据生态位等机制，有效抑制甚至彻底杀灭病原微生物。相较于传统抗生素，拮抗菌及其代谢产物（如细菌素、脂肽、抗菌肽等）通常具备天然来源、多靶点作用、低交叉耐药风险及环境兼容性好等显著特点，是应对耐药性危机的有应用前景的途径之一。目前已鉴定出多种对金黄色葡萄球菌具有显著抑制作用的微生物，其中以芽孢杆菌属（*Bacillus*）、链霉菌属（*Streptomyces*）、乳酸菌属（*Lactobacillus*）、假单胞菌属（*Pseudomonas*）及放线菌属（*Actinomyces*）为主要代表。深入理解拮抗菌的资源多样性、高效筛选方法、关键活性物质及其作用机制，是开发高效、稳定食源性致病菌生物防治制剂的基础。

基于此，本综述旨在系统梳理金黄色葡萄球菌拮抗菌研究领域的最新进展。首先，概述对金黄色葡萄球菌具有拮抗作用的主要微生物种类及其代表性菌株，明确拮抗菌资源的多样性；其次，评述筛选金黄色葡萄球菌拮抗菌（特别是芽孢杆菌）的传统与现代表型、基因型筛选方法与技术，探讨其优缺点与应用场景；再次，重点归纳芽孢杆菌来源的抗金黄色葡萄球菌关键活性物质（如细菌素、脂肽类抗生素、抗菌肽等）的主要类型及其特性；接着，深入剖析这些活性物质作用于金黄色葡萄球菌的分子机制（如干扰细胞壁/膜合成、破坏结构、抑制代谢、干扰群体感应等）；最后，总结当前研究的挑战，并展望拮抗菌在食品保鲜、医疗防控等领域的应用前景及未来研究方向。本综述通过系统梳理从拮抗菌的资源发现、筛选鉴定到活性物质解析与作用机制研究的完整链条，以期为金黄色葡萄球菌拮抗菌的基础研究、应用开发及应对抗生素耐药性问题提供更坚实的科学支撑。

1 金黄色葡萄球菌拮抗菌的主要种类

自然环境中不同微生物种群之间普遍存在多种相互作用关系，包括共生、竞争、寄生、拮抗等。若某一微生物能够通过分泌抗菌化合物或改变周围微环境，从而抑制或杀死其他微生物，则该微生物可被归类为拮抗菌[4]。自然界中广泛存在着拮抗菌，而其在医学和食品安全领域的应用，对病原菌的防控具有重要意义。金黄色葡萄球菌作为一种常见的革兰氏阳性菌，也是一种常见的病原微生物，能够引发多种不同形式的感染性疾病。关于金黄色葡萄球菌的拮抗菌已有较多研究，主要涉及芽孢杆菌属、乳酸菌属、链霉菌属、假单胞菌属、放线菌属等[5]。

1.1 芽孢杆菌

芽孢杆菌是一类革兰氏阳性菌，在自然界中分布极为广泛，常见于土壤、水体、空气及动物肠道等多种生态环境，其具备芽孢形成能力，表现出较强的环境适应性与生存竞争力。现有研究已多次证实，芽孢杆菌属中的不同菌株能够有效抑制金黄色葡萄球菌的生长，表现出显著的抗菌活性[6]。常见的拮抗菌包括 *B. subtilis*、*B. licheniformis*、*B. pumilus* 和 *B. cereous* 等。这些细菌可分泌抗菌肽、酶类以及其他具有抗菌活性的代谢产物，对革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌均展现出显著的抑制效果。

早在1990年，吴铁林等[7]研究发现，芽孢杆菌对多种致病菌有拮抗作用。纪帅奇等[8]研究发现，源自解淀粉芽孢杆菌SN-46的脂肽类粗提物对金黄色葡萄球菌表现出显著抑制效果，该脂肽类化合物在高温、不同酸碱条件及蛋白酶K处理下，仍可维持其结构完整性并保留抗菌性能。孙君风等[9]成功分离出一株贝莱斯芽孢杆菌，该菌株分泌的抗菌代谢产物不仅能有效抑制金黄色葡萄球菌的增殖，还可降解其生物膜，从而显著提升抗菌性能。芽孢杆菌具有代谢产物稳定、芽孢耐高温等优势，因而在工业化应用中更具潜力。然

而，不同菌株产生的抗菌物质差异较大，其拮抗机制和活性受遗传背景与培养条件的显著影响。例如，芽孢杆菌属的不同菌种，其产物可分为脂肽类（如表面活性素）、多肽类（如枯草菌素）或非核糖体肽，活性与靶菌谱均有区别。此外，不同研究对于某些菌株的拮抗效果存在分歧，这可能源于试验条件不统一或评价指标差异。这也是后续研究需要重点关注的问题。

1.2 乳酸菌

乳酸菌是一类广泛应用于食品、医药和养殖领域的益生菌，属于革兰氏阳性菌，能够产生乳酸、细菌素等抗菌物质，从而抑制病原菌生长。乳酸菌发挥拮抗功能的主要机制包括降低周围环境pH、竞争性消耗营养物质以及分泌具有抑菌活性的代谢产物。多项研究证实，植物乳植杆菌（*L. plantarum*）、卷曲乳杆菌（*L. crispatus*）、嗜酸乳杆菌（*L. acidophilus*）和鼠李糖乳酪杆菌（*L. rhamnosus*）等多种乳酸菌菌株对金黄色葡萄球菌均表现出显著的抑制效果[10]。

国立东等[11]通过传统培养方法从新疆传统自然发酵酸马奶中分离得到了乳酸菌K-1，发现该菌株对金黄色葡萄球菌具有显著抑制能力，并有助于维持肠道微生物平衡，降低病原菌的定植风险。赵露等[12]从酸笋样品中筛选出一株乳酸菌，该菌株可通过分泌细菌素有效抑制金黄色葡萄球菌的生长，且通过优化发酵工艺，进一步提升了菌株的抑菌性能。焦明等[13]分离筛选的乳酸片球菌R-4产生的细菌素PA-1表现出较好的抑菌效果。此外，杨洋洋等[14]研究发现，从酸菜中分离得到一株对金黄色葡萄球菌具有良好抑制作用的植物乳植杆菌N-11，在经过酸和过氧化氢排除后仍具有较好抑菌效果，金黄色葡萄球菌经菌株N-11的细菌素粗提物处理后，其细胞形态遭到破坏，出现细胞褶皱、发生裂解的现象，最终造成细胞死亡。乳酸菌以安全性高、益生特性突出而备受关注，在食品保鲜及调节肠道菌群方面应用广泛。然而，其分泌产物的稳定性与产量仍是制约其工业化推广的重要因素。

1.3 链霉菌

链霉菌是放线菌门的一类重要细菌，广泛分布于土壤和海洋环境中，以产生抗生素著称。多项研究表明，链霉菌属的多种菌株可有效抑制金黄色葡萄球菌，包括*S. griseus*、*S. coelicolor*和*S. albus*等。

吕银萍[15]和周彪等[16]研究发现，链霉菌能产生多种抗菌活性物质，例如，源自小链霉菌LF138的放线菌素D及放线菌素和链霉菌A5分泌的次生代谢产物脱氢阿霉素类化合物，对金黄色葡萄球菌，尤其是耐药菌株，可产生较强的抑制效应。此外，张萍华等[17]从黑翅土白蚁巢内分离出一株链霉菌T12，该菌株表现出良好的抗金黄色葡萄球菌活性，且该菌株的发酵液对目标病原菌表现出显著抑制效果。经分离与纯化处理后，从其乙酸乙酯提取物中鉴定出2种安莎霉素类化合物，分别为格尔德霉素和17-*O*-去甲基格尔德霉素，两者均归属于萘安莎霉素亚类。进一步研究表明，17-*O*-去甲基格尔德霉素对金黄色葡萄球菌具有较强的抗菌活性。链霉菌凭借丰富的次生代谢产物在抗金黄色葡萄球菌研究中展现出巨大潜力，尤其在耐药菌防治方面。但链霉菌产物提取与纯化工艺复杂，成本较高，使得链霉菌难以应用于实际生产中。

1.4 假单胞菌

假单胞菌属为革兰氏阴性菌，常见于自然环境中，如水体和土壤，也可附着于动植物表面生存。假单胞菌属能够产生大量次生代谢物，包括吡咯并咔啉类、酚类化合物、抗菌肽等，可有效抑制金黄色葡萄球菌的生长。

蒋晓琼[18]的研究显示，铜绿假单胞菌PA01对金黄色葡萄球菌的增殖具有显著抑制作用。与单一培养条件相比，在金黄色葡萄球菌共培养情况下，PA01的上清液表现出更强的抑菌效果。进一步研究发现，这种竞争环境能够诱导铜绿假单胞菌增强毒力因子的分泌。谢磊[19]从临床分离出了铜绿假单胞菌PA3和PA34，这2种菌株可分泌弹性蛋白酶A（LasA）、绿脓素（Procydine）、喹诺酮类物质（HQNO、HHQ）、细胞毒性物质（ExoU）、鼠李糖脂等物质，上清液中的上述物质均对金黄色葡萄球菌表现出不同程度的抑制作用。假单胞菌在抗金黄色葡萄球菌研究中展现出多样化的抑菌机制，但其部分菌株自身具有潜在致病性，即其安全性限制了其在食品和临床应用中的推广。

1.5 其他拮抗菌

除上述细菌外，其他多种微生物也展现出对金

黄色葡萄球菌的抑制能力。例如，有研究指出，放线菌 ZJPH2021031 的发酵液对金黄色葡萄球菌具有明显抑制效果，其作用强度甚至超过 50 mmol/L 硫酸链霉素的阳性对照[20]。另外，韩岳峰等[21]从内蒙古锡林郭勒地区的酸马奶样品中分离出一株鼠李糖乳酪杆菌，该菌产生的细菌素 WO-A/2 可有效促使金黄色葡萄球菌发生程序性死亡。沈勇[22]研究发现，酵母菌 CC-PT4 能有效抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生长和生物被膜的形成，同时对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌已形成的生物被膜具有清除作用，从而能有效抑制金黄色葡萄球菌生长。此外，金晓东等[23]报道，呼吸道链球菌 D-19 的上清液对耐万古霉素金黄色葡萄球菌 Mu50、Mu3 的生长具有抑制效果，在共培养体系中，该发酵液显著降低了该耐药菌生物膜的形成能力，但其菌体本身并未表现出明显的抑菌作用。通过优化发酵条件，呼吸道链球菌 D-19 的抑菌活性得到了显著提升。除传统的芽孢杆菌、乳酸菌、链霉菌以外，更多其他微生物在抑菌方面同样具有潜力，但多数仍停留在实验室研究阶段，缺乏实际应用数据。

在众多拮抗菌中，芽孢杆菌因其稳定性强、拮抗谱广且应用基础扎实，近年来逐渐成为研究与应用的热点。基于其重要性，后续章节将重点围绕芽孢杆菌展开，系统综述其筛选方法与技术、分泌的抑菌活性物质及作用机制，以期为芽孢杆菌的进一步开发与应用提供方法学依据。

2 拮抗菌芽孢杆菌筛选方法与技术

2.1 传统筛选方法

2.1.1 热处理结合琼脂扩散法

热处理结合琼脂扩散法是最为常见的筛选方法之一[24]。如图 1(a)所示，利用芽孢杆菌的耐热性，可通过热处理富集芽孢，将样品加热以杀死非芽孢形成菌，再用琼脂扩散法进行筛选。在培养基上接种金黄色葡萄球菌，添加处理后的样品，观察抑菌圈直径，以评估芽孢杆菌的抑菌活性。热处理结合琼脂扩散法具有操作简便、成本低廉的优点，但也存在一些局限性，例如抑菌圈的测量不够准确、存在一定主观性，且结果无法直接揭示抑菌物质的种类及作用机制，因此通常只适用于初步筛选。

2.1.2 稀释法

稀释法主要通过在不同浓度的培养基中加入待筛菌株，通过观察菌落形态初步筛选芽孢杆菌。之后，将筛选所得的菌株与金黄色葡萄球菌进行共培养，以评估其对病原菌生长的抑制潜力。通常采用最低抑菌浓度(MIC)定量评价该菌株的抑菌效能。稀释法的优势在于能够提供较为精确的定量结果，适合对候选菌株进行验证。但其过程相对烦琐，且仍无法揭示具体的分子机制，因此稀释法常作为热处理结合琼脂扩散法的补充手段。

2.1.3 交叉条纹法

交叉条纹法是一种用于评估菌株抗菌性能的定性测试方法。其基本原理是将含有特定细菌的培养液以交叉条纹的形式接种于琼脂培养基上，然后将待测纺织品样品置于这些条纹上，经过一定时间的培养，观察样品周围是否形成抑菌区。如果存在明显的抑菌区，说明该菌株具有抗菌活性[25]。该方法操作简便，适用于快速筛选具有抗菌性能的菌株。然而，由于其定性特性，无法提供抗菌效果的定量数据。因此，在需要精确评估抗菌性能时，该方法通常与稀释法或其他定量检测技术结合使用。

2.2 现代筛选技术

随着基因组学、蛋白质组学和高通量技术的不断进步，现代筛选技术在金黄色葡萄球菌拮抗芽孢杆菌的筛选中发挥了重要作用。这些技术的融合与创新，打破了传统筛选方法效率低、精准度不足的局限，构建起多维度、高效率的筛选体系。

2.2.1 免疫测定法

免疫测定法[26]是通过特异性抗体靶向结合细胞表面抗原或毒素来实现的。细菌在其细胞壁或其他部分具有独特的抗原结构。利用这一特性，可以制备针对特定细菌抗原的抗体(包括单克隆抗体和多克隆抗体)。在免疫测定中，这些抗体与细菌抗原结合，形成稳定的免疫复合物，从而实现对细菌的检测和鉴定。为了实现对抗原、抗体结合的检测，常在抗体上标记酶、荧光物质或放射性同位素。当标记物与底物发生反应时，会产生可检测的信号(如颜色变化、荧光信号或放射性信号)，信号强度与抗原浓度呈一定关系，进而实现定性或定量检测。如侧流免疫检测[27](免疫层析试纸)是通过将抗体固定在膜上的方式，在样本流

动过程中与目标细菌结合，形成可视化的检测线，适用于现场快速检测；酶联免疫吸附试验（ELISA）[28]采用酶标记抗体与相应底物发生反应的原理，可对样本中特定细菌抗原进行检测，该方法适用于高效筛选对金黄色葡萄球菌具有抑制潜力的多种芽孢杆菌，特异性高且可定量，但依赖抗体开发，成本高昂且无法检测新型抗菌物质。

2.2.2 分子生物学鉴定法

分子生物学鉴定方法，例如聚合酶链式反应（PCR）与基因测序技术，能够针对拮抗菌株中的特定基因序列进行准确识别与分析。这些技术可以帮助研究者更精准地筛选出具有抗金黄色葡萄球菌能力的芽孢杆菌。于慧瑛等[29]采用PCR对一株耐盐芽孢杆菌L1的基因组进行了分析，重点检测了聚酮合酶（PKS）和非核糖体肽合成酶（NRPS）相关基因，基于功能基因的特异性PCR筛选结果，在该菌株中成功识别出聚酮合酶基因的存在，该方法虽能通过功能基因（如*PKS*/*NRPS*）精准筛选出潜力菌株，但对未知基因簇无效，且需结合表型验证。

2.2.3 高通量筛选技术

高通量筛选技术能够同时处理大量样品，显著提高筛选效率和精度，其具体应用方法多样。其中，液体培养高通量筛选法是将菌种在96孔板等多孔板中进行液体培养，结合自动化设备，实现对大量样品的快速筛选，见图1（b）。固体培养高通量筛选法是在固体培养基上进行筛选，适用于固体样品的处理；自动化高通量筛选系统[30]是通过整合成像识别、光谱检测和高通量单克隆挑取模块，实现抑菌物质的快速筛选和评估。高通量筛选大幅提升了筛选效率，但设备投入大，且对菌株培养条件敏感，可能遗漏需特殊诱导的活性物质。

2.2.4 光散射传感器

BARDOT是一种基于激光的前向光散射传感器，其工作原理是生物物理原理。该传感器利用635 nm红外发光二极管激光束照射单个直径为1 mm的菌落，并捕获其散射特征，实现对培养平板上菌落的实时检测分析[31]。它按照经典的微生物分离方法直接用于捕获菌落的表型特征，将这些图案与已建立的芽孢杆菌图像库进行比对以识别菌种。该方法结合了PCR和生化检测（如溶血性和卵磷脂酶活性），能够在7~16 h内快速准确地检测到芽孢杆菌，以提供无损、高通量分析和实时检测[32]来辅助判断是否对金黄色葡萄球菌有抑制效果。此法虽可实现无损快速检测，但需建立庞大的数据库，目前仅适用于已知菌种鉴定，在新型拮抗菌的发现上仍受限。

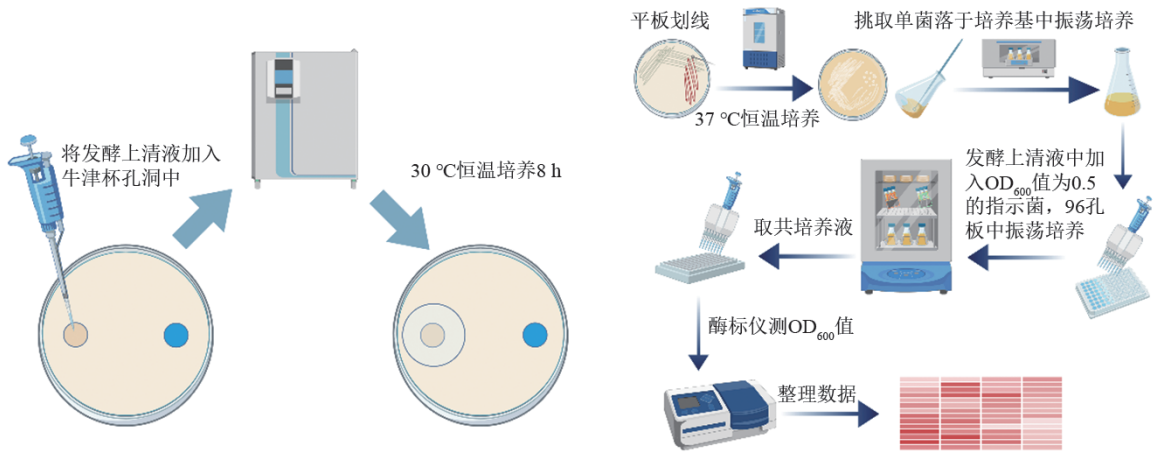
当前针对拮抗菌的筛选方法呈多样化发展趋势。传统筛选方法因其简便性强和成本低，仍在初步筛选中广泛使用；而现代分子和高通量技术则在提高效率和机制解析方面表现出明显优势。未来研究趋势可能是“传统初筛＋高通量复筛＋分子机制验证”的多层次筛选策略，以实现从广谱检测到精准解析的系统化转变。

3 芽孢杆菌中抗金黄色葡萄球菌活性物质的种类

自20世纪60年代发现乳酸链球菌素对金黄色葡萄球菌的抑制作用以来，研究者已从多种微生物中分离出针对该病原菌的活性物质。其中，芽孢杆菌分泌的活性物质主要包括细菌素类、肽类抗生素、脂肽类物质及次生代谢产物等。研究表明，革兰氏阳性菌产生的抗菌物质主要通过干扰细胞壁合成或破坏细胞膜完整性发挥作用[33]。

3.1 细菌素类物质

细菌素在抗金黄色葡萄球菌研究中占据重要地位，细菌素是由核糖体合成的抗菌蛋白质或多肽，可抑制或杀死不同细菌系或亲缘种的细菌。该类物质的组成以蛋白质、多肽、核苷酸及生物碱等为主。细菌素通常以抑制菌体生长为主要功能，而非直接导致菌体溶解或死亡。其合成过程同时受到染色体基因与质粒基因的协同调控，另有部分细菌素的合成与分泌还与胞外多糖相关。芽孢杆菌可产生大量细菌素，如淀粉芽孢杆菌的subtilosin[34]、盐度芽孢杆菌的haloduracin[35]、苏云金芽孢杆菌的thuricin[36]、地衣芽孢杆菌的芽孢杆菌素490[37]、蜡样芽孢杆菌的cerein 7[38]、布氏乳杆菌产生的I类细菌素BSX01[39]和枯草芽孢杆菌的subtilin[40]，这些物质主要对革兰氏阳性菌具有抑菌活性。细菌素因其作用机制独特和耐药性风险较低，是一种可替代抗生素的重要候选物质。但细菌素谱系多偏向革兰氏阳性菌，对广谱病原菌的覆盖能力有限，因此需要进一步优化或与其他活性物质联用。



(a) 热处理结合琼脂扩散法　　(b) 液体培养高通量筛选法

图 1　拮抗菌筛选方法

Fig. 1　Screening method for antagonistic bacteria

3.2　抗生素及次生代谢产物

芽孢杆菌是抗金黄色葡萄球菌活性物质的重要来源，芽孢杆菌为益生菌，能分泌多种天然抗菌活性物质，其中脂肽是重要的一类。目前已发现的脂肽类物质超过 90 种，且以环状结构为主。脂肽中表面活性素、伊枯草菌素、fengycin、杆菌霉素、多黏菌素、杆菌素[41-42]等是研究最广泛的脂肽。表面活性素、多黏菌素是脂肽的 2 个重要家族。

3.2.1　表面活性素

生物膜是一种结构复杂的多细胞微生物群落，细胞外多聚物能够保护细胞，并牢固黏在物质表面。表面活性素在去除病原体形成的生物膜方面表现出优异的性能[43]。许多研究证明，表面活性素能够降低细菌的黏附作用[44]。低浓度的表面活性素与单一细菌或混合病原体短时间接触就能破坏其生物膜。如 *B. subtilis* 87Y 产生的表面活性素 SU 对金黄色葡萄球菌具有抑制生长的作用，当 SU 质量浓度为 1~2 μg/mL 时，能抑制 20% 的金黄色葡萄球菌生长；当 SU 质量浓度为 8~16 μg/mL 时，能抑制 80% 的金黄色葡萄球菌生长[45]。表面活性素在生物膜相关感染中的应用潜力突出，但其在复杂感染环境中的稳定性和作用机制仍需进一步验证。

3.2.2　多黏菌素

多黏菌素通过多种机制破坏细菌的细胞外膜、中和内毒素、诱导氧化应激及抑制呼吸酶活性，从而发挥强大的抗菌作用，且对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具抑菌活性[46-47]。如多黏菌 JSa-9 的细胞提取物最终鉴定为多黏菌素-B，该物质对 11 种病原微生物均表现出拮抗作用，尤其是金黄色葡萄球菌，其对上述 11 种病原微生物最低抑菌质量浓度为 0.25~128.00 μg/mL[48]。多黏菌素作为已应用于临床的抗生素家族，其耐药性问题正在显现，因此对来源于芽孢杆菌的多黏菌素的研究应更多聚焦在结构优化与耐药机制规避方面。

3.2.3　其他次生代谢产物

芽孢杆菌产生的抗菌物质种类繁多，除上述 2 类物质外，还有众多效果出众的新型抗菌物质，如 iturins、fengycins 和 kurstakins[49]。枯草芽孢杆菌亚种 *spizizenii* 菌株产生的 entianin，对几种革兰氏阳性菌，特别是对金黄色葡萄球菌具有抑制活性[50]。有研究者通过牛津杯法发现了 *B. paralicheniformis* CPL618 对金黄色葡萄球菌具有强拮抗活性，鉴定出了 *bac* 基因簇负责抗菌物质的合成，且对控制 *bac* 基因簇转录的负转录调节因子 AbrB 和 Lrp 进行双敲除显著提高了杆菌肽的产生，增强了它的抗菌活性[51]。新型次生代谢产物的发现持续丰富了芽孢杆菌的抗菌物质库，但其工业化生产仍受限于产率低和调控机制复杂的问题。

3.3　其他抑菌活性物质

在新型抗菌策略方面，抗菌肽[52]作为天然存在的抗菌物质，具有广谱抗菌活性

和低耐药性风险，是潜在的抗菌剂。例如，从 *B. thuringiensis* BGSC 4BT1 中分离出来的抗菌肽 thusin 对金黄色葡萄球菌展现出了强效抗菌活性[53]；金属抗菌肽 SIF4 能够破坏金黄色葡萄球菌的细胞壁结构，引起细胞膜通透性增加及胞内物质泄漏。此外，该多肽还可增大菌体表面疏水性并降低其表面电荷，促使细菌聚集并发生沉降，最终导致细胞坏死[54]。上述研究结果为针对金黄色葡萄球菌的新型抗菌剂的研发提供了关键依据。抗菌肽因其广谱性和低耐药风险而备受关注，然而，这类新型抗菌剂能否广泛应用于临床，仍需更深入地研究和验证。

芽孢杆菌和乳酸菌是目前研究最广泛的拮抗菌，其优势在于产物丰富、应用历史悠久、安全性较高。然而，与化学抗生素相比，其抑菌强度和作用广谱性仍有限，某些菌株的稳定性和可控性较差。链霉菌、放线菌等虽具有更强的抗菌活性，但存在抗药性发展风险和二次代谢调控复杂的问题。未来研究需重点聚焦于：发掘新型、结构新颖的抑菌物质；优化生产工艺提升产率和稳定性；评估其在真实病原菌感染模型中的治疗效果与生态安全性。

4 芽孢杆菌抑菌机制及作用靶点

金黄色葡萄球菌拮抗菌的抑菌机制多样，主要包括通过代谢产物直接杀伤、竞争性抑制、破坏细胞结构及干扰毒力信号通路等途径。研究表明，拮抗菌可通过分泌抗菌物质、改变菌群微环境或干扰病原菌的生理功能实现高效抑菌。

4.1 抗生作用

拮抗菌能够通过分泌抗菌肽、非蛋白质类小分子或其他次级代谢产物直接抑制或杀灭金黄色葡萄球菌。Chakraborty 等[55]从一株与海藻形成共生关系的解淀粉芽孢杆菌（*B. amyloliquefaciens* MTCC12713）中鉴定出 4 种由反式酰基转移酶聚酮合酶催化生成的抗生素类物质，这些成分均与聚酮化合物 macrobrevin 在结构上相似，并对多种医院常见致病菌表现出显著抑制活性。如图 2 所示，化合物六氢 -41- 羟基大环黄素 -31- 乙酸酯（hexahydro-41-hydroxy-macrobrevin-31-acetate）显示出较强的抗菌能力。该化合物能够与金黄色葡萄球菌的肽脱甲酰基酶（PDF）结合，进而干扰细菌蛋白质合成过程，破坏其正常生理功能，最终导致菌体死亡。该类直接抑菌机制具有明确的分子靶点，通常能在低浓度下发挥作用，但其抗菌活性可能受限于代谢产物的产量和稳定性，因此如何通过基因改造或发酵优化提升产率，是后续研究的重点。

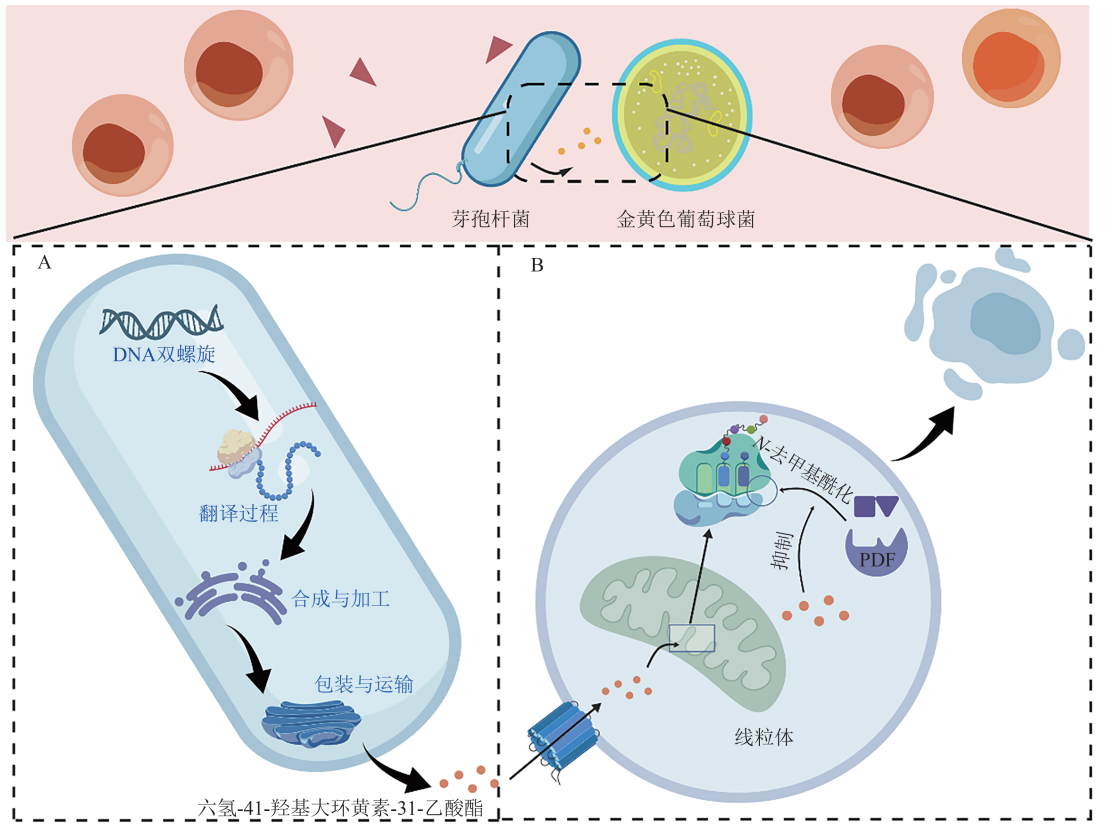
4.2 寄生与结构破坏

部分拮抗菌可通过物理吸附或酶解作用直接破坏金黄色葡萄球菌的细胞结构。以解淀粉芽孢杆菌为例，该菌可合成糖胺类、脂肽及硫肽等多种代谢产物。此类物质能够破坏细菌细胞膜，进而抑制细菌生长或导致其死亡。Wang 等[56]从菌株 *B. amyloliquefaciens* GN59 中分离并纯化出活性物质 *a*，*β*-3-海藻糖胺，该化合物对金黄色葡萄球菌及多杀性巴氏杆菌等病原菌均表现出抑制作用。推测其抗菌机制可能与损伤细菌膜结构，进而引发细胞死亡有关。Lin 等[57]从 *B. cereus* 中分离纯化获得的抗菌肽 BaD9 可通过与细菌细胞膜相互作用，改变其渗透性，并与细菌 DNA 结合导致其死亡，从而表现出对金黄色葡萄球菌的强杀菌活性。Dai 等[58]从 *B. subtilis* SOPC5 分离的表面活性素可通过诱导金黄色葡萄球菌的极端变形，使其完全失去了原来的结构，导致细胞壁和/或细胞膜崩解、细胞内容物泄漏甚至死亡。此类作用方式通常表现为快速杀菌，但其效果易受菌株背景、环境条件的影响，因此需要结合多组学和标准化方法，系统揭示这些代谢物对细胞结构的普遍作用规律。

各物质的抗菌机理见图 3。*β*-3-海藻糖胺通过破坏细菌的膜结构，干扰细菌的代谢过程，从而导致细菌死亡；抗菌肽 BaD9 通过改变细菌细胞膜通透性，之后再与细菌 DNA 结合导致其死亡；表面活性素通过诱导金黄色葡萄球菌的极端变形，使细胞膜崩解导致其死亡。

4.3 干扰代谢途径

拮抗菌可通过干扰金黄色葡萄球菌的关键代谢酶活性以抑制其毒力。此外，通过干扰细菌代谢过程，使细菌无法获得足够的营养和能量，也能有效抑制其繁殖。Dai 等[58]发现，表面活性素以 1/2MIC、MIC 和 2MIC 剂量处理金黄色葡萄球菌 4 h 后，金黄色葡萄球菌的细胞内 ATP 酶活性分别降低了 43.12%、73.56% 和 90.39%。表面活性素会抑制



A—六氢-41-羟基大环黄素-31-乙酸酯的生物合成过程；B—六氢-41-羟基大环黄素-31-乙酸酯与金黄色葡萄球菌的肽脱甲酰基酶的结合作用。

图 2　六氢-41-羟基大环黄素-31-乙酸酯抑制金黄色葡萄球菌的机制

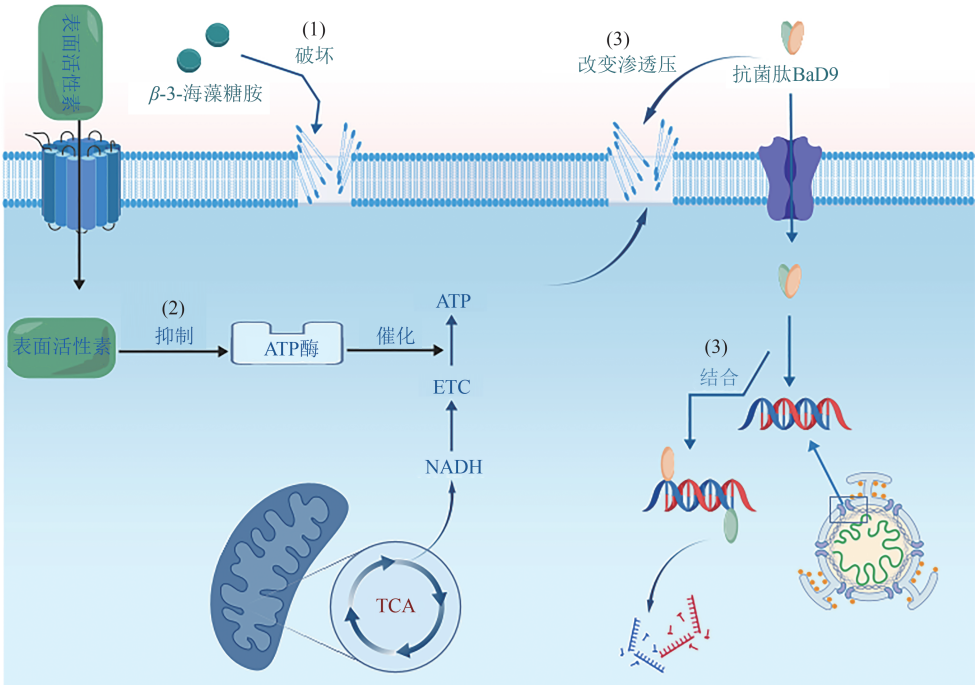
Fig. 2　Mechanism of the inhibition of hexahydro-41-hydroxy-macrocycloflavin-31-acetate against *Staphylococcus aureus*

ATP酶的活性，干扰ATP的合成使细菌不能进行正常生命活动而死亡（见图3）。Saini等[59]筛选分离出的IITR00693有助于多黏菌素B锚定在金黄色葡萄球菌细胞表面，对其细菌细胞表面电荷进行破坏从而杀死金黄色葡萄球菌。这些抑菌机制主要作用于细菌细胞壁、细胞膜和核糖体等关键结构，通过攻击这些靶点，直接破坏细菌的完整性，从而达到抑菌效果。代谢干扰机制揭示了拮抗菌在能量通路和膜电位调控上的潜力，但由于细菌代谢网络复杂，不同条件下可能出现双向调节或耐受现象，因此仍需深入探索其分子机制及长期作用效果。

4.4　群体感应（QS）系统

细菌通过群体感应来感知和响应细胞密度变化，从而协调群体基因（包括参与发病机制的基因）表达调控[60]。金黄色葡萄球菌的多种毒力因子表达主要受其附属基因调节系统（Agr）的调控。Piewngam等[61]研究报道，某些芽孢杆菌能够抑制该菌的Agr群体感应系统，从而干扰其毒力因子的正常表达，该研究借助色谱与质谱分析技术明确了脂肽类物质丰原素（fengycin）具有抗真菌活性，该物质是芽孢杆菌分泌的、潜在的Agr靶向候选物。该研究结果为揭示感染过程中细菌种间竞争的重要性提供了有价值的研究思路，也为新型窄谱抗菌疗法的研发提供了新的方向。与直接杀菌策略不同，这种“信号干扰”策略通过弱化病原菌适应性进行生态竞争，具有窄谱抗菌和高效特性。然而，目前大多数研究仍停留在体外试验阶段，其在多菌群生态系统及宿主免疫环境中的实际作用仍需验证。

不同拮抗菌作用机制存在显著差异，包括膜结构破坏、细胞壁合成抑制、代谢通路干扰及信号通路阻断等。尽管大量体外试验证实其抑菌效果，但关于其在复杂微生物群落中的竞争机制、对宿主免疫系统的影响仍知之甚少。值得注意的是，部分研究结果相互矛盾，某些菌株在特定培养条件下显示出双向调节功能，表明需在研究过程中加强标准化试验设计，并结合多组学手段（如转录组学、代谢组学等）以揭示其系统性作用规律。



（1）—β-3-海藻糖胺抑菌机制；（2）—表面活性素抑菌机制；（3）—抗菌肽 BaD9 抑菌机制。

图 3　各物质的抗菌机理

Fig. 3　Antibacterial mechanism of each substance

5　展望

本文系统总结了金黄色葡萄球菌拮抗菌的种类、筛选方法、活性物质及其抑菌机制，明确了不同拮抗菌的特点与优势，以及多种筛选技术与抑菌原理的应用价值。随着绿色发展理念的深入，拮抗菌作为一种高效、环保的生物防治介质，日益受到重视，其相关研究对于应对抗生素耐药性、保障公共卫生安全具有重要意义。当前研究多集中于筛选对金黄色葡萄球菌抑制效果显著的菌株，而在拮抗活性物质的作用机制、效果稳定性及产业化应用等方面的探索仍较为不足。理想的拮抗菌应具备繁殖快速、性状稳定、抗菌谱广、生产成本低等优势。然而，现有研究在工业化生产工艺优化、安全性评估及实际应用中的稳定性等方面仍面临诸多挑战。首先，应借助基因工程、多组学分析（如代谢组学和转录组学等）等现代生物技术，系统解析拮抗菌的功能基因及其调控机制，提升菌株筛选效率和拮抗能力；其次，应优化发酵工艺，提高拮抗物质的产量与活性，并降低生产成本，推动其商业化应用；再次，应加强对拮抗菌在复杂环境下的稳定性与安全性研究，建立相关质量评估与标准体系；此外，多种拮抗菌联合应用、多机制协同作用的研究也亟需深化，以开发高效复合型微生物制剂。值得注意的是，利用纳米材料作为载体构建复合型菌剂系统，已成为提升拮抗菌性能的前沿方向，该策略有望提升拮抗菌在实际应用中的生物活性与环境适应性，为新一代绿色抗菌制剂的开发提供技术支撑。

参考文献

[1] CHEN J J, TIAN S F, HAN X X, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*[J]. BMC Infectious Diseases, 2020, 20(1): 827.

[2] GORDON R J, LOWY F D. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection [J]. Clinical Infectious Diseases, 2008, 46: S350-S359.

[3] KIM W, ZOU G J, PAN W, et al. The neutrally charged diarylurea compound PQ401 kills antibiotic-resistant and antibiotic-tolerant *Staphylococcus aureus*[J]. mBio, 2020, 11(3): e01140-e01120.

[4] 贾丽苑，贾雨，黄建新. 拮抗菌应用于微生物杀菌剂的研究现状及展望[J]. 安徽农学通报，2012，18(10)：49-52.
JIA L Y, JIA Y, HUANG J X. The application of antagonistic bacterium to microbial fungicides [J]. Auhui Agricultural Science Bulletin, 2012, 18(10): 49-52. (in Chinese)

[5] 章帅文，熊大维，顾斌涛，等. 金黄色葡萄球菌拮抗菌株的鉴

定及抑菌机制研究[J]. 中国酿造,2025,44(5):92-97.
ZHANG S W,XIONG D W,GU B T,et al. Identification and antagonistic mechanism of strains against *Staphylococcus aureus*[J]. China Brewing,2025,44(5):92-97.(in Chinese)

[6] 刘萍,王祖华,张七,等. 金黄色葡萄球菌拮抗菌株的筛选鉴定及其抗菌物质分析[J]. 微生物学通报,2020,47(5):1544-1551.
LIU P,WANG Z H,ZHANG Q,et al. Screening and identification of antagonistic strains against *Staphylococcus aureus*[J]. Microbiology China,2020,47(5):1544-1551.(in Chinese)

[7] 吴铁林,白日彭,骆稽酉,等. 地衣芽孢杆菌20386株特性及其生态制剂的研究[J]. 中国微生态学杂志,1990,2(2):1-12.
WU T L,BAI R P,LUO J Y,et al. Biologic characteristics of *Bacillus lichniformis* strain 20386 and its micro-ecologic activities *in vitro* and *in vivo*[J]. Chinese Journal of Microecology,1990,2(2):1-12.(in Chinese)

[8] 纪帅奇,乌日娜,张淘崴,等. 芽孢杆菌脂肽对金黄色葡萄球菌的抑制机理[J]. 中国食品学报,2024,24(8):197-205.
JI S Q,WU R N,ZHANG T W,et al. The antimicrobial mechanism of *Bacillus lipopeptide* against *Staphylococcus aureus*[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology,2024,24(8):197-205.(in Chinese)

[9] 孙君风,滕翎,零国凯,等. 一株贝莱斯芽孢杆菌的分离鉴定及抑菌特性[J]. 今日畜牧兽医,2025,41(5):5-7.
SUN J F,TENG L,LING G K,et al. Isolation and identification of a strain of *Bacillus velez* and its antibacterial properties[J]. Today Animal Husbandry and Veterinary Medicine,2025,41(5):5-7.(in Chinese)

[10] 李佳珣,叶雨寒,胡心怡,等. 抑制铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌生物膜形成的乳杆菌筛选及机制初探[J]. 微生物学杂志,2023,43(6):89-96.
LI J X,YE Y H,HU X Y,et al. Screening of biofilm forming *Lactobacillus* inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* and initial probe of its mechanism[J]. Journal of Microbiology,2023,43(6):89-96.(in Chinese)

[11] 国立东,毛吾丽旦·米吉提,王丽群,等. 新疆传统酸马奶源乳酸菌的分离、鉴定及其益生特性研究[J]. 中国酿造,2025,44(6):100-108.
GUO L D,MAOWULIDAN M J T,WANG L Q,et al. Isolation,identification and probiotic characteristics of lactic acid bacteria from traditional koumiss in Xinjiang[J]. China Brewing,2025,44(6):100-108.(in Chinese)

[12] 赵露,迟雪梅,李田田,等. 高产细菌素乳酸菌的筛选及发酵工艺优化[J]. 中国调味品,2025,50(5):110-120,190.
ZHAO L,CHI X M,LI T T,et al. Screening and fermentation process optimization of lactic acid bacteria with high-yield bacteriocin[J]. China Condiment,2025,50(5):110-120,190.(in Chinese)

[13] 焦明,罗玉霞,陈亚男,等. 乳酸片球菌R-4细菌素PA-1原核表达及其理化特性[J]. 食品与生物技术学报,2023,42(11):98-105.
JIAO M,LUO Y X,CHEN Y N,et al. Prokaryotic expression and physicochemical properties of bacteriocin PA-1 from *Pediococcus acidilactici* R-4[J]. Journal of Food Science and Biotechnology,2023,42(11):98-105.(in Chinese)

[14] 杨洋洋,徐云凤,郭卫平,等. 一株产细菌素乳酸菌的筛选鉴定及对金黄色葡萄球菌的抑菌作用[J]. 食品与机械,2024,40(11):35-40.
YANG Y Y,XU Y F,GUO W P,et al. Screening and identification of a bacteriocin-producing lactic acid bacterium and its antibacterial effect on *Staphylococcus aureus*[J]. Food & Machinery,2024,40(11):35-40.(in Chinese)

[15] 吕银萍. 南海南岛具有抗细菌活性微生物的分离筛选及其抗菌活性物质的研究[D]. 烟台:烟台大学,2025.

[16] 周彪,李英,陈晴,等. 赛里木湖来源链霉菌*Streptomyces* sp. A5的次级代谢产物研究[J]. 天然产物研究与开发,2025,37(4):674-677,666.
ZHOU B,LI Y,CHEN Q,et al. Secondary metabolites of *Streptomyces* sp. A5 derived from Sayram Lake[J]. Natural Product Research and Development,2025,37(4):674-677,666.(in Chinese)

[17] 张萍华,靳丽萍,尹彩萍,等. 白蚁巢来源链霉菌T12的分离鉴定及其抗菌活性代谢产物[J]. 微生物学报,2021,61(2):444-451.
ZHANG P H,JIN L P,YIN C P,et al. Isolation,identification and antimicrobial metabolites of *Streptomyces* sp. T12 from termite nest[J]. Acta Microbiologica Sinica,2021,61(2):444-451.(in Chinese)

[18] 蒋晓琼. 铜绿假单胞菌与金黄色葡萄球菌相互作用机制研究[D]. 济南:山东大学,2024.

[19] 谢磊. 铜绿假单胞菌对金黄色葡萄球菌拮抗作用在呼吸道慢性感染中的作用[D]. 泸州:西南医科大学,2024.

[20] 施宣任,刘汉宇,王普. 滨海盐土放线菌的分离、鉴定和抗菌活性研究[J]. 发酵科技通讯,2024,53(3):174-179.
SHI X R,LIU H Y,WANG P. Isolation,identification and antimicrobial activity of actinomycetes from coastal saline soils[J]. Bulletin of Fermentation Science and Technology,2024,53(3):174-179.(in Chinese)

[21] 韩岳峰,焦明,马慧君,等. 鼠李糖乳杆菌细菌素WO-A/2的表达及其抗菌特性[J]. 食品与生物技术学报,2024,43(5):19-25.
HAN Y F,JIAO M,MA H J,et al. Expression and antibacterial properties of bacteriocin WO-A/2 from

Lactobacillus rhamnosus[J]. Journal of Food Science and Biotechnology,2024,43(5):19-25.(in Chinese)

[22] 沈勇. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物防治酵母菌的筛选、鉴定及评价[D]. 长春:吉林大学,2022.

[23] 金晓东,刘璇,孙冶,等. 上呼吸道链球菌D-19对耐万古霉素金黄色葡萄球菌拮抗培养条件的优化[J]. 中国微生态学杂志,2025,37(3):276-281,293.
JIN X D,LIU X,SUN Y,et al. Optimisation of culture conditions for antagonism of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* by *Streptococcus* D-19 of upper respiratory tract[J]. Chinese Journal of Microecology,2025,37(3):276-281,293.(in Chinese)

[24] 彭研,陈蕾蕾,裘纪莹,等. 产广谱抗菌物质芽孢杆菌的筛选与鉴定[J]. 中国农学通报,2013,29(36):372-377.
PENG Y,CHEN L L,QIU J Y,et al. Screening and identification of antagonistic *Bacillus* producing broad-spectrum antimicrobial substances [J]. Chinese Agricultural Science Bulletin,2013,29(36):372-377.(in Chinese)

[25] BINDIYA E S,TINA K J,RAGHUL S S,et al. Characterization of deep sea fish gut bacteria with antagonistic potential,from *Centroscyllium fabricii*(deep sea shark)[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins,2015,7(2):157-163.

[26] MORAVEK M,DIETRICH R,BUERK C,et al. Determination of the toxic potential of *Bacillus cereus*isolates by quantitative enterotoxin analyses[J]. FEMS Microbiology Letters,2006,257(2):293-298.

[27] BARTHOLOMEW R A,OZANICH R M,ARCE J S,et al. Evaluation of immunoassays and general biological indicator tests for field screening of *Bacillus anthracis* and ricin[J]. Health Security,2017,15(1):81-96.

[28] DIETRICH R,MORAVEK M,BÜRK C,et al. Production and characterization of antibodies against each of the three subunits of the *Bacillus cereus* nonhemolytic enterotoxin complex[J]. Applied and Environmental Microbiology,2005,71(12):8214-8220.

[29] 于慧瑛,曹建斌,高文庚,等. 耐盐细菌芽孢杆菌L1抗金黄色葡萄球菌活性及其功能基因筛选分析[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(11):808-812.
YU H Y,CAO J B,GAO W G,et al. Antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of halotolerant *Bacillus* sp. L1 and functional gene screening analysis [J]. Chinese Journal of Antibiotics,2015,40(11):808-812.(in Chinese)

[30] YUAN H L,TU R,TONG X W,et al. Ultrahigh-throughput screening of industrial enzyme-producing strains by droplet-based microfluidic system[J]. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology,2022,49(3):kuac007.

[31] BHUNIA A K. Rapid pathogen screening tools for food safety[J]. Food technology,2011,65(2):38-43.

[32] SINGH A K,SUN X L,BAI X J,et al. Label-free,non-invasive light scattering sensor for rapid screening of *Bacillus* colonies [J]. Journal of Microbiological Methods,2015,109:56-66.

[33] COTTER P D,ROSS R P,HILL C. Bacteriocins:a viable alternative to antibiotics [J]. Nature Reviews Microbiology,2013,11(2):95-105.

[34] SUTYAK K E,WIRAWAN R E,AROUTCHEVA A A,et al. Isolation of the *Bacillus subtilis* antimicrobial peptide subtilosin from the dairy product-derived *Bacillus amyloliquefaciens*[J]. Journal of Applied Microbiology,2008,104(4):1067-1074.

[35] LAWTON E M,COTTER P D,HILL C,et al. Identification of a novel two-peptide lantibiotic,haloduracin,produced by the alkaliphile *Bacillus halodurans* C-125[J]. FEMS Microbiology Letters,2007,267(1):64-71.

[36] GRAY E J,LEE K D,SOULEIMANOV A M,et al. A novel bacteriocin,thuricin 17,produced by plant growth promoting rhizobacteria strain *Bacillus thuringiensis* NEB17:isolation and classification[J]. Journal of Applied Microbiology,2006,100(3):545-554.

[37] MARTIRANI L,VARCAMONTI M,NACLERIO G,et al. Purification and partial characterization of bacillocin 490,a novel bacteriocin produced by a thermophilic strain of *Bacillus licheniformis*[J]. Microbial Cell Factories,2002,1(1):1.

[38] OSCÁRIZ J C,LASA I,PISABARRO A G. Detection and characterization of cerein 7,a new bacteriocin produced by *Bacillus cereus* with a broad spectrum of activity[J]. FEMS Microbiology Letters,1999,178(2):337-341.

[39] 江宇航,周寰宇,辛维岗,等. 布氏乳杆菌细菌素BSX01对金黄色葡萄球菌及其生物被膜形成的影响[J]. 食品与生物技术学报,2023,42(11):19-26.
JIANG Y H,ZHOU H Y,XIN W G,et al. Effect of *Lactobacillus buchneri* bacteriocin BSX01 on *Staphylococcus aureus* and its biofilm formation[J]. Journal of Food Science and Biotechnology,2023,42(11):19-26.(in Chinese)

[40] BANERJEE S,HANSEN J N. Structure and expression of a gene encoding the precursor of subtilin,a small protein antibiotic[J]. Journal of Biological Chemistry,1988,263(19):9508-9514.

[41] OKABE H. An antibiotic substance produced by a Gram-positive,sporeforming *Bacillus* isolated from soil[J].

The Tohoku Journal of Experimental Medicine，1950，52（3/4）：255-264.

[42] FOSTER J W，WOODRUFF H B. Bacillin，a new antibiotic substance from a soil isolate of *Bacillus subtilis* [J]. Journal of Bacteriology，1946，51（3）：363-369.

[43] CHENG Y H，ZHANG N，HAN J C，et al. Optimization of surfactin production from *Bacillus subtilis* in fermentation and its effects on *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis and growth performance in broilers[J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition，2018，102（5）：1232-1244.

[44] LOISEAU C，SCHLUSSELHUBER M，BIGOT R，et al. Surfactin from *Bacillus subtilis* displays an unexpected anti-*Legionella* activity[J]. Applied Microbiology and Biotechnology，2015，99（12）：5083-5093.

[45] SZMIGIEL I，SUCHODOLSKI J，ŁUKASZEWICZ M，et al. The influence of *Bacillus subtilis* 87Y isolated from *Eisenia fetida* on the growth of pathogenic and probiotic microorganisms[J]. Biomass Conversion and Biorefinery，2021，11（2）：601-608.

[46] KAYE D. Current use for old antibacterial agents：polymyxins，rifampin，and aminoglycosides[J]. Infectious Disease Clinics of North America，2004，18（3）：669-689.

[47] ITO M，KOYAMA Y. Jokipeptin，a new peptide antibiotic. I. Isolation，physico-chemical and biological characteristics [J]. The Journal of Antibiotics，1972，25（5）：304-308.

[48] DENG Y，LU Z X，BI H，et al. Isolation and characterization of peptide antibiotics LI-F04 and polymyxin B6 produced by *Paenibacillus polymyxa* strain JSa-9[J]. Peptides，2011，32（9）：1917-1923.

[49] COCHRANE S A，VEDERAS J C. Lipopeptides from *Bacillus* and *Paenibacillus* spp.：a gold mine of antibiotic candidates[J]. Medicinal Research Reviews，2016，36（1）：4-31.

[50] FUCHS S W，JASKOLLA T W，BOCHMANN S，et al. Entianin，a novel subtilin-like lantibiotic from *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* DSM 15029^{T} with high antimicrobial activity[J]. Applied and Environmental Microbiology，2011，77（5）：1698-1707.

[51] LUO C P，CHEN M L，LUO K C，et al. Genome sequencing and genetic engineering reveal the contribution of bacitracin produced by *Bacillus paralicheniformis* CPL618 to anti-*Staphylococcus aureus* activity[J]. Current Microbiology，2023，80（5）：135.

[52] 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.

[53] XIN B Y，ZHENG J S，LIU H L，et al. Thusin，a novel two-component lantibiotic with potent antimicrobial activity against several Gram-positive pathogens[J]. Frontiers in Microbiology，2016，7：1115.

[54] 肖怀秋，李玉珍，林亲录，等. 金属抗菌肽 SIF4 对金黄色葡萄球菌细胞通透性的影响机制[J]. 食品与生物技术学报，2023，42（2）：97-103.
XIAO H Q，LI Y Z，LIN Q L，et al. Mechanism of metal antimicrobial peptide SIF4 against *Staphylococcus aureus* cell permeability[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2023，42（2）：97-103.（in Chinese）

[55] CHAKRABORTY K，KIZHAKKEKALAM V K，JOY M. Polyketide-derived macrobrevins from marine macroalga-associated *Bacillus amyloliquefaciens* as promising antibacterial agents against pathogens causing nosocomial infections[J]. Phytochemistry，2022，193：112983.

[56] WANG Y，ZHAO B，LIU Y P，et al. A novel trehalosamine isolated from *Bacillus amyloliquefaciens* and its antibacterial activities[J]. AMB Express，2020，10（1）：6.

[57] LIN R，YANG Z Y，AWEYA J J，et al. Selection of antimicrobial peptides derived from *Bacillus cereus*：investigation of their antimicrobial activity and mechanism of action against *Staphylococcus aureus*[J]. LWT-Food Science and Technology，2025，216：117312.

[58] DAI C H，YAN P F，YIN X L，et al. Surfactin and its antibacterial mechanism on *Staphylococcus aureus* and application in pork preservation[J]. Food and Bioprocess Technology，2025，18（2）：1311-1324.

[59] SAINI M，GAURAV A，KOTHARI A，et al. Small molecule IITR00693（2-aminoperimidine）synergizes polymyxin B activity against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. ACS Infectious Diseases，2023，9（3）：692-705.

[60] CHUNG L K，RAFFATELLU M. Probiotic fengycins dis（Agr）ee with *Staphylococcus aureus* colonization[J]. Cell Research，2019，29（2）：93-94.

[61] PIEWNGAM P，ZHENG Y，NGUYEN T H，et al. Pathogen elimination by probiotic *Bacillus via* signalling interference[J]. Nature，2018，562（7728）：532-537.