DOI:10.12441/spyswjs.20250324002 [文章编号] 1673-1689(2025)06-0019-11

抗菌肽的生物活性及其作用机制与应用研究进展

焦雨欣[1] 单若兰[1] 王旭峰[1] 陈茂龙[1] 文 李[1] 程云辉[1,3] 吴 昊[1,2*]

(1. 长沙理工大学食品与生物工程学院,湖南 长沙 410114; 2. 江南大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室,江苏 无锡 214122; 3. 齐鲁工业大学食品科学与工程学院,山东 济南 250353)

摘要:传统抗生素大量滥用导致的细菌耐药性推动了抗菌肽的出现和发展。抗菌肽在对抗传染性病原体方面效能高且具有独特的抗菌机制与生物相容性,能有效降低细菌的耐药率;结构的高度适应性也使其具有多重生物活性,能靶向不同类型的病原体和异常细胞,因此具有巨大的发展前景。提升稳定性有利于延长抗菌肽在体内的半衰期,改善抗菌肽的生物利用率,对提升其临床转化价值具有重要意义。作者综述了抗菌肽的生物活性、作用机制及其在食品、农业、医学等领域的应用,探讨了抗菌肽应用中存在的稳定性低的问题及提高其稳定性的方法,并对抗菌肽的研究与应用前景进行了展望。

关键词:抗菌肽;生物活性;作用机制;稳定性

Research Progress in Biological Activities, Mechanisms of Action, and Applications of Antimicrobial Peptides

JIAO Yuxin[1] *SHAN Ruolan*[1] *WANG Xufeng*[1] *CHEN Maolong*[1] *WEN Li*[1]
CHENG Yunhui[1,3] *WU Hao*[1,2*]

(1. School of Food and Bioengineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha 410114, China; 2. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. School of Food Science and Engineering, Qilu University of Technology, Jinan 250353, China)

Abstract: The widespread abuse of traditional antibiotics has led to the emergence and development of antimicrobial peptides due to the resultant bacterial resistance. Antimicrobial peptides demonstrate high efficacy in combating infectious pathogens and possess unique antimicrobial mechanisms and biocompatibility, effectively reducing the bacterial resistance rate. The high structural adaptability endows antimicrobial peptides with multiple biological activities, enabling targeted action against diverse types of pathogens and abnormal cells. Accordingly, antimicrobial peptides exhibit a promising development prospect. Enhanced stability contributes to prolonging the *in vivo* half-life and improving the bioavailability of antimicrobial peptides, which holds crucial importance for improving the clinical translation value of antimicrobial peptides. The author summarizes the research progress in antimicrobial peptides regarding the biological activities, mechanisms of action, and applications in food, agriculture, and medical fields. Furthermore, the author discusses the low stability of antimicrobial peptides in applications and the approaches to enhance their stability and makes an outlook on future research directions and application prospects for antimicrobial peptides.

Keywords: antimicrobial peptides; biological activity; mechanism of action; stability

---

基金项目:食品科学与资源挖掘全国重点实验室开放课题项目(SKLF-KF-202304);湖南省科技创新计划资助项目(2023RC3137)。

通信作者:吴昊(1990—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事食品生物技术及食品酶工程研究。E-mail: haowu@csust.edu.cn

收稿日期:2025-03-24 **修回日期:**2025-04-01

抗生素是对抗细菌感染性疾病的强效武器，由于传统抗生素类药物的不合理应用，耐药性微生物的种群规模呈现指数级上升态势，其中多重耐药菌的扩散已演变为影响全球公共卫生安全、食品加工体系及农业生产链的严峻挑战[1]。然而，新型抗生素的研发速度远远落后于新型耐药性细菌的出现，且研究成本高昂，可能还会对宿主造成不良影响[2]。因此，研发高效安全、不引起细菌耐药性的抗菌药物迫在眉睫。抗菌肽作为天然免疫防御分子，普遍存在于各类生物体中。这类两亲性多肽多呈现阳离子型，可通过破坏微生物膜结构的独特作用模式实现广谱抑菌效应[3]。Liu等[4]利用扫描电子显微镜（scanning electron microscope，SEM）和激光共聚焦扫描显微镜（confocal laser scanning microscope，CLSM）观察到抗菌肽Cec4破坏了耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的细胞膜结构。Porto等[5]设计的抗菌肽Guavanin 2对大肠杆菌、绿脓杆菌（*Pseudomonas aeruginosa*）等革兰氏阴性菌和金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌（*Streptococcus pyogenes*）等革兰氏阳性菌具有显著的抑菌效果。

目前对抗菌肽的研究主要集中在揭示其破坏细菌细胞膜及抑制病原体代谢的分子机制、开发广谱或靶向型抗菌肽应对耐药菌感染、通过化学修饰和高通量筛选优化其活性与稳定性等方面。然而，当前研究中还存在抗菌肽易受高温、酶解等环境因素影响导致活性下降、体内递送效率低，长期使用可能诱发耐药性的风险尚未明确，细胞毒性还需系统评估等问题[6]。且抗菌肽天然提取成本高，合成技术难以兼顾活性与规模化生产，临床转化还缺乏复杂感染环境的有效解决方案及大规模人体试验数据。因此，作者综述了抗菌肽的生物活性及作用机制，介绍了抗菌肽在食品、农业生产、医疗等领域的应用现状，并在分析抗菌肽应用局限性的基础上提出了应对策略，以期为新型抗菌药物和功能性食品的研究与开发提供理论指导。

1 抗菌肽的生物活性及作用机制

抗菌肽不仅具有抗菌活性，还兼具免疫调节、抗病毒、抗肿瘤等活性，抗菌肽的多重活性源于其结构的高度适应性，这一特性使其能够靶向不同类型的病原体和异常细胞。破坏细胞膜是抗菌、抗病毒和部分抗肿瘤活性的核心机制[7]。而免疫调节和部分抗肿瘤活性则涉及对宿主细胞信号通路的调控，免疫调节可增强抗菌和抗病毒效果。抗肿瘤活性可能是通过抑制感染相关的慢性炎症进而间接降低患癌风险。

1.1 抑菌活性及作用机制

抗菌肽具有广谱的抗菌活性，且不易使靶向菌株产生耐药性，对常见的病原菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、肺炎克伯雷菌等[8-9]均具有一定抗性。然而同一种抗菌肽对不同细菌或不同抗菌肽对相同细菌的抗菌性能表现出显著不同，如阳离子型抗菌肽Snakin-Z对真菌印楝拟茎点霉（*Phomopsis azadirachtae*）的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）为7.65×10^{-3} mg/mL，但对金黄色葡萄球菌的MIC为2.88×10^{-2} mg/mL，是真菌印楝拟茎点霉MIC的3.76倍[10]；抗菌肽Iseganan、Omiganan对金黄色葡萄球菌的$IC_{99.9}$（抑制率达到99.9%的药物浓度）分别为3.2、51.2 μmol/L[11]。许多研究表明，对于具有耐药性的多重耐药菌，抗菌肽同样表现出有效的抗菌性能，Shang等[12]报道的抗菌肽GK-19对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（mrsamethicillin resistant *Staphyloccus aureus*，MRSA）表现出显著的抗菌作用，同时具有较低的细胞毒性和溶血活性。部分抗菌肽对病原菌具有选择性，如被广泛用作食品防腐剂的乳酸链球菌素是一种对多种革兰氏阳性菌具有抑菌活性的抗菌肽，GK-19耐胃蛋白酶水解，可开发为口服制剂，尤其适用于MRSA定植的消化道治疗。Xu等[13]报道的抗菌肽cCF10-C4对屎肠球菌具有特定的抗菌活性，该靶向性抗菌肽通过选择性清除致病菌群，既能维持宿主菌群稳态，又可通过促进菌群平衡形成持续性的生物保护屏障，cCF10-C4则因窄谱特性可以与生物材料共价结合后发挥其缓释特性（72 h内MIC≤0.008 g/mL），可显著降低导管细菌生物膜形成率，抑制率为92.3%。

抗菌肽对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的抗菌机制见图1，其抗菌机理可分为膜损伤和非膜损伤。抗菌肽可能通过静电作用和疏水相互作用破坏细菌细胞壁、细胞膜的完整结构，导致细菌细胞裂解或内容物泄漏；同时通过抑制细菌细胞内

DNA复制、转录和翻译过程影响细菌蛋白质的合成，进而导致细菌死亡[14]。抗菌肽多属阳离子型两亲性肽，其分子结构中富含正电荷氨基酸残基，这一特性赋予其强大的两性分子结合能力，尤其易与带负电荷的细菌细胞膜磷脂双分子层的发生特异性结合，这是抗菌肽与细菌细胞膜发生作用的重要结构基础。此外，革兰氏阳性菌细胞壁中的磷壁酸成分以及革兰氏阴性菌细胞壁中的脂多糖成分，进一步为抗菌肽与不同类型细菌细胞壁的相互作用提供了分子基础[14-15]。抗菌肽在膜渗透过程中会产生孔道或跨膜通道，破坏细菌细胞壁磷脂双分子层的物理完整性，从而诱导不同类型的膜缺陷，包括聚集体模型、环状孔模型、桶板模型和毯式模型等[16]。细菌细胞壁被破坏后，抗菌肽在细胞膜的两侧形成电势差，当聚合物发生溃散时会形成一个通道导致细胞内容物泄漏，引起细菌死亡[17]。此外，抗菌肽渗透到细胞质中与胞内组分相互作用，如抑制DNA和RNA合成与表达、蛋白质折叠和细胞内酶活性，促进裂解酶释放，破坏细胞结构，构成非膜微生物杀伤机制，达到抗菌效果[18]。不同来源抗菌肽的结构及作用机制见表1，植物、动物及微生物来源抗菌肽的结构特征大多为α螺旋结构，部分为β折叠；作用机制通常为破坏细菌膜完整性，包括改变膜通透性或直接导致膜破裂。

1.2　免疫调节活性及作用机制

抗菌肽作为生物先天免疫系统的重要组成部分，不仅对病原菌有直接杀灭作用，而且构成了先天免疫和适应性免疫之间的桥梁，在免疫反应的不同阶段发挥多种功能。抗菌肽的免疫调节特性

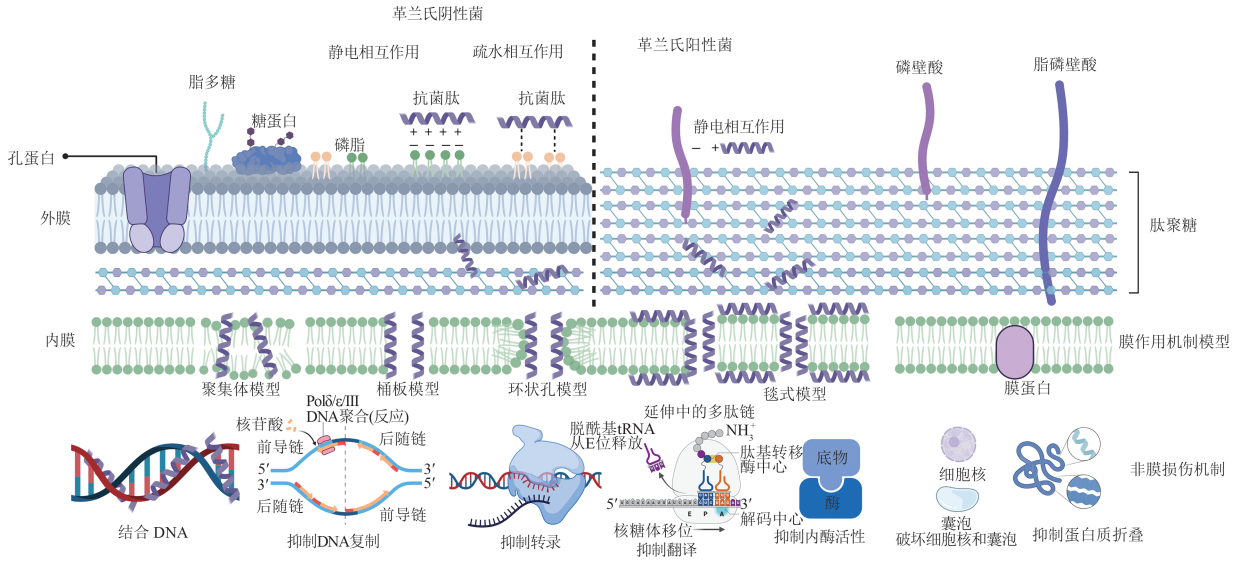


图1　抗菌肽对革兰氏阴性和革兰氏阳性菌的抗菌机制

Fig. 1　Antimicrobial mechanisms of antimicrobial peptides against Gram-negative and Gram-positive bacteria

表1　不同来源抗菌肽的结构及作用机制

Table 1　Structures and mechanisms of action of antimicrobial peptides from diverse sources

抗菌肽	来源	二级结构	MIC/(μmol/L)	作用机制	目标菌种	参考文献
ZmD32	玉米	α螺旋和β折叠	2	结合磷脂、改变细胞膜通透性	大肠杆菌	[19]
HHRRFSLY	棉籽	α螺旋	0.52	改变细胞膜通透性	大肠杆菌	[20]
Leg2	鹰嘴豆	α螺旋	16.5	导致细胞膜破裂、细胞裂解	枯草芽孢杆菌	[21]
rtCATH-1	鲟鱼	α螺旋和β转角	64	导致细胞膜破裂、细胞形变	大肠杆菌	[22]
As-Cath4	蝎子	α螺旋	4.69	改变细胞膜通透性	金黄色葡萄球菌	[23]
BBW1542	枯草芽孢杆菌	α螺旋	—	改变细胞膜通透性	副伤寒沙门氏菌	[24]
Sublancin	枯草芽孢杆菌	—	8	—	产气荚膜梭菌	[25]

注：“—”表示文献中未提及。

体现在其对炎症反应的调控作用。以LL-37为例，该分子通过干预Toll样受体（Toll-like receptors，TLR）介导的病原识别机制，在脂多糖/脂磷壁酸刺激模型中有效抑制关键炎症介质，包括下调TLR2、TLR4、TLR9等模式识别受体的表达，同时阻断肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子的分泌，从而维持免疫稳态[26]。抗菌肽同时具有促炎活性，不仅能刺激细胞因子、趋化因子、生长因子分泌，还是刺激树突状细胞活化的重要成分。阳离子型抗菌肽可以释放到细胞外环境中，通过诱导单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）等趋化因子的分泌，促使某些受体如CC类趋化因子受体2（C-C chemokine receptor 2，CCR2）和CXC类趋化因子受体4（C-X-C chemokine receptor 4，CXCR4）的表达，充当单核细胞的趋化因子，同时还能促进T细胞增殖和免疫球蛋白含量增加，从而消除被感染的细胞[27]。Zhang等[28]发现来自黑石斑鱼肝脏的抗菌肽rSsLEAP2可以增强呼吸爆发活性，并诱导巨噬细胞中有关白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）和血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A，SAA）等因子的免疫基因的表达；此外，rSsLEAP2还可以促进外周血淋巴细胞（peripheral blood lymphocytes，PBLs）的增殖和趋化。黑岩鱼体内试验表明，rSsLEAP2过表达可以抑制细菌感染，并升高IL-1β、肿瘤坏死因子配体超家族成员13B（tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B，TNF 13B）和触珠蛋白等对应的免疫基因的表达水平，在宿主防御病原体入侵方面发挥着关键作用。该研究为脊椎动物免疫系统的保守性与多样性研究提供了重要案例，未来研究需进一步揭示其作用机制、优化应用策略，并评估生态安全性。

抗菌肽作为生物先天免疫系统的关键效应分子，其免疫调节机制呈现动态双向调控特性，这一功能依赖于浓度梯度、微环境信号及靶细胞特异性。在抗炎方面，抗菌肽通过直接中和脂多糖、脂磷壁酸等相关病原分子阻断TLR4/核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）或激活NLRP3炎症小体，抑制IL-1β、TNF-α等促炎因子释放[29]；同时，部分抗菌肽可诱导巨噬细胞分泌IL-10并促进调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）分化，通过调控信号转导与转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路维持免疫耐受[30]。而在促炎调控中，低浓度抗菌肽通过激活TLR2/4-MyD88通路或NOD样受体（NOD-like receptors，NLRs），驱动MAPK/NF-κB信号级联反应，刺激白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等趋化因子生成，并增强中性粒细胞趋化与吞噬功能[31]。此外，抗菌肽通过调控免疫代谢重编程及表观遗传修饰参与宿主免疫调节，动态平衡Th1/Th17与Treg细胞分化，其双向作用在感染早期表现为清除促炎病原体，在炎症后期则转向抗炎修复，这种具有浓度与时间依赖性的双重调节机制使抗菌肽成为连接天然免疫与适应性免疫的分子枢纽，为脓毒症、炎症性肠病等炎症性疾病的精准干预提供了新靶点[32]。

1.3 抗病毒活性及作用机制

病毒种类繁多，如烟草花叶病毒、传染性造血组织坏死病毒（infectious hematopoietic necrosis virus，IHNV）和人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）等，这些病毒给人类、动植物生命带来极大威胁的同时，也造成了公共卫生危害和社会财产损失，抗菌肽有望成为治疗病毒感染的有效新途径。有研究者发现，抗菌肽LL-37可以抑制原代T细胞中的HIV感染，并对关键的HIV酶发挥抑制作用，其免疫调节特性可以抑制HIV复制[33]。Dias等[34]使用抗菌肽Octominin处理黑头呆鱼FHM细胞48 h后，IHNV病毒拷贝数略有下降。

通常认为抗菌肽的抗病毒机制是通过抑制病毒增殖的不同环节来抵御病毒的侵袭。病毒增殖包括复制期、组装期和释放期3个主要环节。病毒复制期的第一阶段是抗菌肽抑制病毒的首选靶点。在病毒入侵阶段，通过靶向硫酸肝素糖蛋白、病毒包膜结构及宿主细胞表面受体等多重分子互作，有效抑制病毒吸附与膜融合过程；在病毒复制阶段，抗菌肽则可干扰衣壳蛋白翻译、抑制基因组复制，并通过激活干扰素信号通路等调控宿主固有免疫应答，实现多环节阻断病毒复制周期[35]。

1.4 抗肿瘤活性及作用机制

随着全球癌症患者比例逐年增加，癌症已经成为全球第二大死亡原因和重大公共卫生问题[36]。传统化学疗法的毒副作用极大，而部分抗菌肽具有破坏肿瘤细胞膜结构、抑制肿瘤细胞增

殖与迁移及肿瘤血管形成、较低溶血性、对人体正常细胞基本无损伤等优点[37]，有望成为新型抗肿瘤药物。Wu等[38]研究发现抗菌肽HYL-14、HYL-16和HYL-18对3种肿瘤细胞（A549、HCT116和HepG2）的生长有显著抑制作用，抗菌肽疏水性可能是决定其抗肿瘤活性的一个重要因素。

研究表明，抗菌肽通过多靶点协同发挥抗肿瘤作用：在肿瘤微环境中激活APC细胞的抗原呈递功能，通过半胱天冬氨酸蛋白酶级联反应启动程序性死亡，直接裂解肿瘤细胞磷脂双分子层，阻断HIF-1α介导的血管新生过程，并调控STAT3等信号节点蛋白干扰肿瘤细胞增殖周期。Tian等[39]研究发现，抗菌肽AMP-17可诱导K562细胞中活性氧的过量产生和钙离子释放，从而导致线粒体膜电位紊乱并阻断ATP合成，随后激活半胱天冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3）诱导细胞凋亡，AMP-17的抗肿瘤活性可能是通过破坏细胞结构和诱导细胞凋亡来实现的。Ting等[40]研究发现，罗非鱼抗菌肽TP4可渗透到A549细胞内并靶向破坏微管网络，并且TP4残基的突变可防止微管体外解聚，其在A549细胞中表现出低细胞毒性，这表明破坏微管是TP4介导肺癌细胞死亡的主要机制。

2 抗菌肽的稳定性研究

抗菌肽的多源性特征与多靶向特性赋予其广谱抗微生物活性、免疫调控及组织修复等多重生物学功能，且抗菌肽对多重耐药菌株展现出独特的抗菌优势，其低耐药诱导特性为新型抗菌制剂开发提供了方向。然而，传统生物提取法受限于天然来源抗菌肽的低丰度表达、复杂分离纯化流程及高昂制备成本，严重制约了抗菌肽的工业化应用进程[41]，天然抗菌肽难以满足食品、农业、医学领域日益增长的需求。化学合成与基因工程成为获取抗菌肽的2种主要技术路径，但前者面临经济成本高昂的挑战，后者在微生物宿主系统中直接表达抗菌肽基因时，可能因产物对宿主产生毒性导致细胞死亡，最终无法获得目标产物[42]。同时，许多抗菌肽很容易被体内的蛋白酶酶解，并通过肾脏迅速排出，半衰期很短，在体内的抗菌作用时间也较短；血清结合或生理盐浓度的影响也会使其抗菌活性不理想；细胞毒性和缺乏特异性也成了阻碍抗菌肽临床应用的重要因素[43]。针对抗菌肽稳定性低的问题，不少学者通过引入非天然氨基酸、肽末端化学修饰、肽的自组装修饰等方法提高抗菌肽的稳定性。

2.1 非天然氨基酸修饰

天然氨基酸主要呈现*L*型立体构型，易被蛋白酶识别并降解，通过在肽链中引入*D*型氨基酸替代*L*型氨基酸，可有效提升抗菌肽对蛋白酶降解的抵抗能力。*D*型氨基酸具有较好的商业可用性和低合成成本，是目前应用较为广泛的提高抗菌肽稳定性的策略[44]。Jia等[45]采用*D*-氨基酸替代策略增强抗菌肽poylbia-CP的稳定性，结果表明所有*D*-氨基酸衍生物（*D*-CP）和部分*D*-赖氨酸取代衍生物（*D*-lys-CP）都具有更好的抗胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶稳定性，且溶血活性大大降低。

另一种增强抗菌肽蛋白酶耐受性的策略是在其分子结构中引入*β*-氨基酸。这类特殊氨基酸通过在*α*-肽骨架上增加一个额外的碳原子，使氨基从羧酸的*α*位转移至*β*位。根据侧链（R基团）连接位置差异，*β*-氨基酸可细分为β_2和β_3这2种类型。相较于*α*-氨基酸，*β*-氨基酸因缺乏蛋白酶识别所需的特定分子支架，从而显著降低了抗菌肽被蛋白酶降解的敏感性[46]。Dewangan等[47]报道了一个基于从头到尾设计的短两亲序列，设计得到的衍生肽UNA-12在2 μg/mL的胰蛋白酶和蛋白酶K中孵育24 h后仍保持完整，而由*L*型氨基酸组成的A-12则在1 h内被水解。

2.2 肽末端化学修饰

为改善抗菌肽的稳定性，另一种常用策略是对肽末端进行化学修饰，其中聚乙二醇化学修饰可显著提升偶联物的热稳定性、抗蛋白酶降解能力及水溶性。Cui等[48]利用聚乙二醇在生物相容性、每个分子可容纳多个抗菌肽的非线性聚合物结构方面的优势，将趋化因子衍生抗菌肽（订合类多肽Ac-P9）与具有不同臂数及长度的线性、星形聚乙二醇缀合，发现在中性非线性聚合物上以高密度呈现的抗菌肽表现出增强的稳定性和高抗菌活性。常见的化学修饰包括N端乙酰化和C端酰胺化，能在一定程度上提高抗菌肽稳定性，且能额外提高抗菌肽的正电荷数量，从而增强杀菌效果。Li等[49]研究发现，抗菌肽L163对多重耐药菌有活性，但很容易被血浆中的白蛋白、脂蛋白等结合而

发生构象变化或被胰蛋白酶降解，通过氨基酸取代、环化和氨基N末端乙酰化后，获得了在血浆和胰蛋白酶溶液中具有高稳定性的L163类似物，其中N末端乙酰化L163（L163-Ac）具有高抗菌活性、低毒性和对温度、pH、血浆、胰蛋白酶较高耐受性。上述2项研究分别从“载体工程”和“分子工程”角度出发，通过创新性设计显著提升了抗菌肽的稳定性与活性，展现了优化多肽药物的多元化路径。未来研究需进一步整合2类策略，结合人工智能辅助设计、高通量筛选及体内外联合验证，推动抗菌肽向临床应用跨越。此外，电荷调控与构象稳定性是抗菌肽功能优化的核心靶点，这一规律可为其他宿主防御肽（如抗病毒肽、抗癌肽）的改造提供普适性指导。

2.3 肽的自组装修饰

通过诱导抗菌肽分子自组装行为，同样可实现稳定性的提升。常见策略包括引入脂肪酸链或聚乙二醇等聚合物作为基质材料，部分阳离子型脂肽还能借助疏水相互作用驱动自组装过程，形成具有抗蛋白酶降解能力的稳定结构。Lombardi等[50]将抗菌肽WMR与脂族残基的肽段相连生成肽的衍生物，该脂族残基包含与末端赖氨酸的ε-氨基连接的脂质尾巴（$C_{19}H_{38}O_2$）；与天然WMR肽相比，WMR PA可自组装成稳定的纳米纤维结构，且这些纳米组件可显著抑制生物膜的形成并破坏铜绿假单胞菌（革兰氏阴性菌）和白色念珠菌（致病性真菌）的生物膜。Yu等[51]将抗菌肽T9W的C末端进行聚乙二醇化得到衍生物CT9W1000，与模板相比，CT9W1000对铜绿假单胞菌的抗菌效果更好，抗菌谱也得到拓宽，在盐离子、血清和酸碱环境下具有更高的稳定性，对胰蛋白酶降解具有很强的抵抗力，且自组装结构在体内外均表现出良好的生物相容性。

3 抗菌肽的应用

抗菌肽在食品、农业、医疗等领域的应用十分广泛，在食品领域的应用集中在延长保质期并防止细菌、真菌感染等；在农业领域的应用集中在保护植物、防治病虫害等；在医疗领域则应用于治疗细菌、真菌感染，尤其是耐药菌的抗菌治疗，充分体现了抗菌肽的多功能性和广泛应用前景，抗菌肽在不同领域的应用情况见图2。

3.1 抗菌肽在食品领域的应用

3.1.1 抗菌肽在食品贮存环节的应用

抗菌肽可通过控制食品原料中有害细菌的生长来预防食品原料腐败及食源性疾病[52]。Meng等[53]从毕赤酵母中获得新型抗菌肽Hispidalin，在4 ℃贮存期间可有效抑制细菌生长并防止猪肉变质，当Hispidalin为0.1 mg/mL时，可显著降低贮存过程中猪肉的pH、抑制挥发性盐基总氮的产生与脂质氧化的加剧，并且保持了猪肉最佳的感官特性。Li等[54]将毕赤酵母表达的抗菌肽Odorranain-C1应用在罗非鱼片的保存中，不仅抑制了样品的菌落生长和pH变化，同时还减少了挥发性盐基总氮和硫代巴比妥酸的产生，显示出Odorranain-C1在食品保鲜中的应用前景。Dong等[55]在毕赤酵母中重组表达抗菌肽PMAP-37，其质量浓度为3.6×10^{-3} mg/mL时对李子表现出良好的防腐效果，处理后样品的腐烂失重率明显低于对照组，且果实的呼吸强度受到抑制。使用抗菌肽还可达到替代或者减少化学农药、兽药的目的，从而降低食品原料中农药、抗生素残留所导致的安全隐患[56]。Huang等[57]鉴定出了一类新型且稳定的抗菌肽SAMP，其不仅可快速杀死柑橘黄龙病菌，同时还能通过诱导柑橘先天免疫来抑制感染。

3.1.2 抗菌肽在食品加工环节的应用

在HACCP体系下，Nisin的应用使果汁热杀菌参数获得突破性优化[58]，将巴氏杀菌温度-时间曲线从85 ℃/30 s优化至75 ℃/45 s（ΔD=40%），该温和处理方案使多酚氧化酶失活率≥99.9%的同时，类胡萝卜素等光敏成分保留度也提升至92.4%，有效解决了传统热加工导致的营养、风味双重损耗难题[59]。Nisin还作为亚硝酸盐的替代物，用于控制肉制品加工中的食源性致病菌，Alirezalu等[60]研究表明，Nisin可在无亚硝酸盐存在的香肠中灭活产气荚膜梭菌。此外，Nisin还可抑制肉毒梭菌（*Clostridium botulinum*）的生长、产毒，加入Nisin后，虽然热处理强度相较于原处理强度降低了55%，但在达到等效灭菌标准的同时，既降低了高温加工对肉制品品质特性的负面影响，又有效规避了添加亚硝酸盐可能引发的致癌风险。

3.1.3 抗菌肽在食品包装中的应用

活性包装是一种创新的包装形式，通过整合食

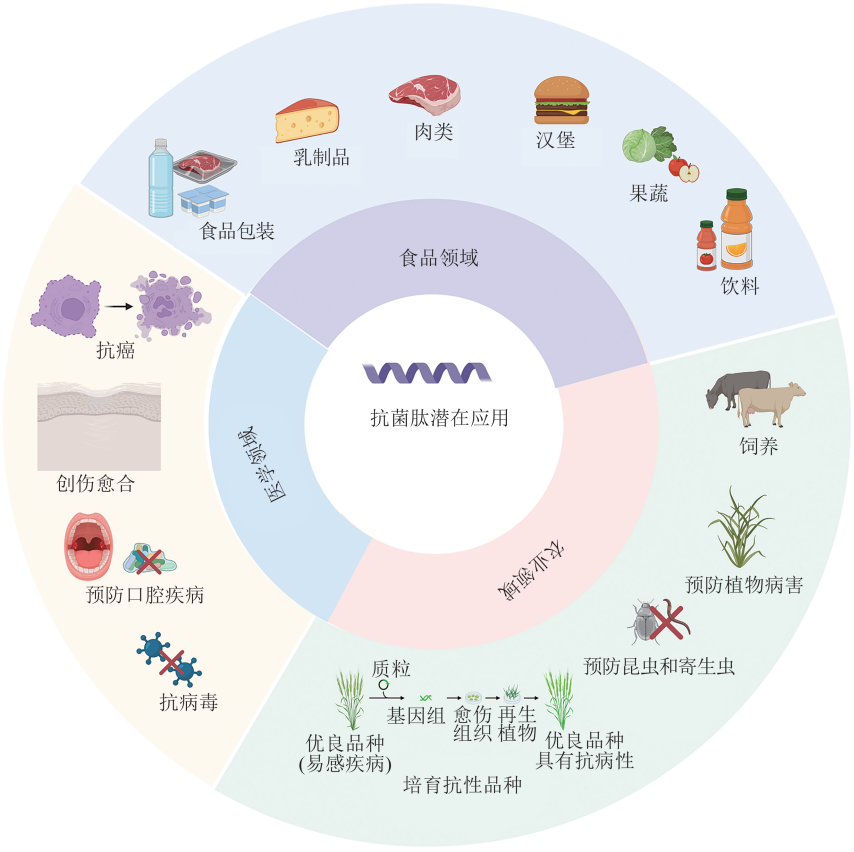


图 2　抗菌肽在不同领域的应用

Fig. 2　Application of antimicrobial peptides in different fields

品质量安全监测功能与缓释活性物质，延长食品保质期。其中抗菌包装在食品行业应用潜力巨大。含抗菌肽的抗菌包装已广泛用于烘焙制品、肉类、果蔬、乳制品等食品中。Nithya 等[61]采用 2 种包装材料（低密度聚乙烯、纤维素膜），通过浸湿法和铺展涂布法开发了含有抗菌肽 ppABP 的活性包装膜，可有效控制奶酪中病原体的生长。Maresca 等[62]开发出一种用 Nisin 活化的抗菌纤维素纳米纤维（CNF）基包装薄膜，该薄膜在 TSA 软琼脂平板体外试验中对指示微生物热杀索丝菌（*Brochothrix thermosphacta*）和英诺克李斯特菌（*Listeria innocua*）均具有抑菌活性。将该薄膜与汉堡包接触后立刻评估其抗菌活性，观察到李斯特菌减少了约 1.3 个对数周期；将汉堡包在活性薄膜中 2 d 后，李斯特菌进一步减少了约 1.4 个对数周期。

3.2　抗菌肽在农业领域的应用

不同生长期内的作物会产生不同的植物病害，培育具有抗病性能的新品种是防治植物病害的重要途径。抗菌肽具有广谱杀菌特性，将抗菌肽基因转入农作物是培育抗病新品种的有效策略。Das 等[63]开发了表达组成型 Snakin-1 肽的转基因水稻，该水稻对坏死性真菌立枯丝核菌引起的水稻鞘枯病具有良好的抗性。Niu 等[64]发现在大豆中过量表达抗菌肽 CaAMP1，可通过引发多种防御信号通路介导的抗性反应，进而显著增强由大豆疫霉（*Phytophthora sojae*）引起的大豆疫霉根腐病的耐受性。

抗菌肽在畜禽养殖中展现出多重优势，不仅能有效促进动物生长，同时具备防控疾病功能。作为一种新型饲料添加剂，其显著特点在于无毒害作用、无化学残留，且不会诱导细菌产生耐药性，符合绿色环保理念。Liu 等[65]评估了混合抗菌肽（含重组猪防御素、果蝇抗菌肽）作为幼山羊饲料添加剂的使用效果，发现抗菌肽处理组的有益细菌属如纤维杆菌显著增多，且羊的体质量也明显增加。Gyan 等[66]发现在饲料中添加抗菌肽可改善太平洋白腿虾的生长性能、抗氧化活性和先天免疫反应，且处理组中虾的抗病性增强，经 2.7×10^8 CFU/mL 哈维氏弧菌

进行攻毒试验后，与对照组相比，抗菌肽添加质量分数为0.4%的处理组的死亡率显著降低。

3.3 抗菌肽在医学领域的应用

抗菌肽主要对有害病原菌的细胞膜结构进行非特异性的破坏和对细胞内物质合成进行抑制，并不针对特定 rpoS/rpoH 调控的多糖合成通路进行干扰，因而降低了细菌耐药性。MRSA 及其生物膜感染被认为是主要的医疗健康问题之一，达托霉素是一种由索拉尼链霉菌（*Streptomyces roseosporus*）产生的脂肽抗生素，可用于化脓性链球菌、无乳链球菌等引起的蜂窝织炎、手术切口感染、皮肤溃疡及 MRSA 引起的感染[67]。Xu 等[68]利用机器学习模型预测并输送出抗菌肽 STAMP，雌性小鼠 C57BL/6 体内试验表明该肽破坏了 MRSA 的细胞壁和细胞膜，表现出理想的生物相容性以及体内免疫调节活性，并可减少全身 MRSA 感染。在临床实践中也有抗菌肽抗病毒的案例，恩夫韦肽是由人工合成的含 36 个氨基酸的线性肽类抗逆转录病毒药物，可通过特异性结合 HIV-1 包膜糖蛋白 gp41 的 HR1 结构域阻断病毒与宿主细胞膜的融合过程，进而抑制 HIV 侵入[69]。作为早期融合抑制剂的代表，恩夫韦肽因给药不便和耐药问题，现多作为三线储备药代表。新型长效融合抑制剂艾博韦泰已部分取代其地位。艾博韦泰是一种基于基因工程技术合成的重组多肽类抗逆转录病毒药物，其通过脂肪酸侧链共价修饰，克服了传统多肽类药物半衰期短、需频繁给药的缺陷，为治疗 HIV 感染提供了高效、安全的选择[70]。

4 展望

抗菌肽及其衍生物是很有潜力的抗生素替代品，其独特的抗菌机制是对抗耐药细菌的有效武器。然而，实现抗菌肽的生产和应用还有很多问题需要研究。如抗菌肽分子作用机制、抗菌肽的毒性与结构、抗菌肽体内释放动力学等方面仍需开展深入研究。此外，提高抗菌肽的稳定性和选择性、将抗菌肽与其他物质联用以提高抗菌效果及降低成本仍是未来的重点研究方向。因此，抗菌肽的深入研究有待在以下方面重点展开：1）针对抗菌肽生物活性机制不明的问题，可考虑结合多组学技术及分子动力学模拟，系统揭示其对不同病原菌的特异性识别靶点及膜破坏或非膜破坏作用模式；2）针对抗菌肽功能结构与生物活性关系尚不清晰的问题，可通过生物信息学、构建定量构效关系模型，精准解析关键活性基序如阳离子电荷簇、疏水性指数及空间构象对抗菌选择性与细胞毒性的影响规律等；3）针对体内代谢动力学与安全性评价体系不明确的问题，可采用体外模拟胃肠道消化、类器官芯片及活体成像技术等，阐明抗菌肽在胃肠环境中的稳定性、跨屏障转运效率及代谢产物毒性阈值，同步建立耐药性演化风险评估框架；4）聚焦多维度活性协同机制，探索抗菌肽通过调控宿主免疫信号通路或重塑微生物群落结构的间接抑菌效应，并通过基于纳米递送系统的功能协同策略增强其生物利用度。

参考文献

[1] YILMAZ Ç，ÖZCENGIZ G. Antibiotics：pharmacokinetics，toxicity，resistance and multidrug efflux pumps[J]. Biochemical Pharmacology，2017，133：43-62.

[2] YAN Y H，LI Y Z，ZHANG Z W，et al. Advances of peptides for antibacterial applications[J]. Colloids and Surfaces B：Biointerfaces，2021，202：111682.

[3] ZHANG Q Y，YAN Z B，MENG Y M，et al. Antimicrobial peptides：mechanism of action，activity and clinical potential[J]. Military Medical Research，2021，8(1)：48.

[4] LIU W W，WU Z Y，MAO C J，et al. Antimicrobial peptide Cec4 eradicates the bacteria of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* biofilm[J]. Frontiers in Microbiology，2020，11：1532.

[5] PORTO W F，IRAZAZABAL L，ALVES E S F，et al. In silico optimization of a guava antimicrobial peptide enables combinatorial exploration for peptide design[J]. Nature Communications，2018，9：1490.

[6] CIULLA M G，GELAIN F. Structure-activity relationships of antibacterial peptides[J]. Microbial Biotechnology，2023，16(4)：757-777.

[7] THANKAPPAN B，SIVAKUMAR J，ASOKAN S，et al. Dual antimicrobial and anticancer activity of a novel synthetic α-helical antimicrobial peptide[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences，2021，161：105784.

[8] HOU X Y，LI J L，TANG H Q，et al. Antibacterial peptide NP-6 affects *Staphylococcus aureus* by multiple modes of action[J]. International Journal of Molecular Sciences，2022，23(14)：7812.

[9] HUANG Y T，KUMAR S R，CHAN H C，et al. Efficacy of antimicrobial peptides（AMPs）against *Escherichia coli* and bacteria morphology change after AMP exposure[J].

Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers，2021，126：307-312.

[10] DANESHMAND F，ZARE-ZARDINI H，EBRAHIMI L. Investigation of the antimicrobial activities of Snakin-Z，a new cationic peptide derived from *Zizyphus jujuba* fruits[J]. Natural Product Research，2013，27(24)：2292-2296.

[11] DE BREIJ A，RIOOL M，CORDFUNKE R A，et al. The antimicrobial peptide SAAP-148 combats drug-resistant bacteria and biofilms [J]. Science Translational Medicine，2018，10(423)：eaan4044.

[12] SHANG L，CHEN C，SUN R，et al. Engineered peptides harboring cation motifs against multidrug-resistant bacteria[J]. ACS Applied Materials & Interfaces，2024，16(5)：5522-5535.

[13] XU L，SHAO C X，LI G Y，et al. Conversion of broad-spectrum antimicrobial peptides into species-specific antimicrobials capable of precisely targeting pathogenic bacteria[J]. Scientific Reports，2020，10：944.

[14] LI S Q，WANG Y J，XUE Z H，et al. The structure-mechanism relationship and mode of actions of antimicrobial peptides：a review [J]. Trends in Food Science & Technology，2021，109：103-115.

[15] TRAVKOVA O G，MOEHWALD H，BREZESINSKI G. The interaction of antimicrobial peptides with membranes [J]. Advances in Colloid and Interface Science，2017，247：521-532.

[16] 肖怀秋，李玉珍，林亲录，等. 抗菌肽多靶点作用抑菌机理研究进展[J]. 食品与生物技术学报，2022，41(5)：11-19.
XIAO H Q，LI Y Z，LIN Q L，et al. Advances in multiple targets mechanism of antimicrobial peptides[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2022，41(5)：11-19.（in Chinese）

[17] BURTON M G，WHITCHURCH C B，TURNBULL L，et al. Fluorescence investigations on the attack of cell-wall-deficient bacteria by antimicrobial peptides [J]. Biophysical Journal，2016，110(3)：79a.

[18] SNEIDERIS T，ERKAMP N A，AUSSERWÖGER H，et al. Targeting nucleic acid phase transitions as a mechanism of action for antimicrobial peptides [J]. Nature Communications，2023，14：7170.

[19] KERENGA B K，MCKENNA J A，HARVEY P J，et al. Salt-tolerant antifungal and antibacterial activities of the corn defensin ZmD32 [J]. Frontiers in Microbiology，2019，10：795.

[20] SONG W G，KONG X Z，HUA Y F，et al. Identification of antibacterial peptides generated from enzymatic hydrolysis of cottonseed proteins[J]. LWT-Food Science and Technology，2020，125：109199.

[21] HEYMICH M L，FRIEDLEIN U，TROLLMANN M，et al. Generation of antimicrobial peptides Leg1 and Leg2 from chickpea storage protein，active against food spoilage bacteria and foodborne pathogens [J]. Food Chemistry，2021，347：128917.

[22] ZHANG X J，ZHANG X Y，ZHANG N，et al. Distinctive structural hallmarks and biological activities of the multiple cathelicidin antimicrobial peptides in a primitive teleost fish [J]. the Journal of Immunology，2015，194(10)：4974-4987.

[23] ZHANG M H，OUYANG J H，FU L，et al. Hydrophobicity determines the bacterial killing rate of α-helical antimicrobial peptides and influences the bacterial resistance development [J]. Journal of Medicinal Chemistry，2022，65(21)：14701-14720.

[24] YAN L Q，LI G H，LIANG Y Y，et al. Co-production of surfactin and fengycin by *Bacillus subtilis* BBW1542 isolated from marine sediment：a promising biocontrol agent against foodborne pathogens[J]. Journal of Food Science and Technology，2024，61(3)：563-572.

[25] WANG S，ZENG X F，WANG Q W，et al. The antimicrobial peptide sublancin ameliorates necrotic enteritis induced by *Clostridium perfringens* in broilers[J]. Journal of Animal Science，2015，93(10)：4750-4760.

[26] MOLHOEK E M，DEN HERTOG A L，DE VRIES A B C，et al. Structure-function relationship of the human antimicrobial peptide LL-37 and LL-37 fragments in the modulation of TLR responses[J]. Biological Chemistry，2009，390(4)：295-303.

[27] GURYANOVA S V，OVCHINNIKOVA T V. Immunomodulatory and allergenic properties of antimicrobial peptides [J]. International Journal of Molecular Sciences，2022，23(5)：2499.

[28] ZHANG M，YAN X，WANG C B，et al. Molecular characterization，antibacterial and immunoregulatory activities of liver-expressed antimicrobial peptide 2 in black rockfish，*Sebastes schlegelii*[J]. Fish & Shellfish Immunology，2024，147：109467.

[29] WIECZOREK M，JENSSEN H，KINDRACHUK J，et al. Structural studies of an immune modulating and direct antimicrobial peptide[J]. Biophysical Journal，2010，98(3)：84a.

[30] AGARWAL S，CHAUHAN A，SINGH K，et al. Immunomodulatory effects of *β*-defensin 2 on macrophages induced immuno-upregulation and their antitumor function in breast cancer[J]. BMC Immunology，2022，23(1)：53.

[31] MEIJER M M Y，VAN DEN BRAND H，NIKNAFS S，et al. In ovo delivery of carvacrol triggers expression of

chemotactic factors, antimicrobial peptides and pro-inflammatory pathways in the yolk sac of broiler chicken embryos [J]. Journal of Animal Science and Biotechnology, 2025, 16(1): 8.

[32] QIN X Y, LIU Z N, NONG K Y, et al. Porcine-derived antimicrobial peptide PR39 alleviates DSS-induced colitis *via* the NF-κB/MAPK pathway [J]. International Immunopharmacology, 2024, 127: 111385.

[33] VERA-CRUZ A, TANPHAICHITR N, ANGEL J B. Antimicrobial peptide, LL-37, and its potential as an anti-HIV agent[J]. Clinical and Investigative Medicine, 2021, 44(3): E64-E71.

[34] DIAS M K H M, JAYATHILAKA E H T T, EDIRISINGHE S L, et al. *In-vitro* immunomodulatory responses and antiviral activities of antimicrobial peptide octominin against fish pathogenic viruses[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2023, 142: 109129.

[35] VANZOLINI T, BRUSCHI M, RINALDI A C, et al. Multitalented synthetic antimicrobial peptides and their antibacterial, antifungal and antiviral mechanisms [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(1): 545.

[36] BIZUAYEHU H M, AHMED K Y, KIBRET G D, et al. Global disparities of cancer and its projected burden in 2050[J]. JAMA Network Open, 2024, 7(11): e2443198.

[37] BALANDIN S V, EMELIANOVA A A, KALASHNIKOVA M B, et al. Molecular mechanisms of antitumor effect of natural antimicrobial peptides [J]. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42(6): 575-589.

[38] WU M H, CHEN Q, WANG Y D, et al. Structural modification and antitumor activity of antimicrobial peptide HYL [J]. Chinese Chemical Letters, 2020, 31(5): 1288-1292.

[39] TIAN Z Q, YANG L B, HUANG M J, et al. Antitumor activity and mechanism of action of the antimicrobial peptide AMP-17 on human leukemia K562 cells [J]. Molecules, 2022, 27(22): 8109.

[40] TING C H, LIU Y C, LYU P C, et al. Nile tilapia derived antimicrobial peptide TP4 exerts antineoplastic activity through microtubule disruption[J]. Marine Drugs, 2018, 16(12): 462.

[41] DINI I, DE BIASI M G, MANCUSI A. An overview of the potentialities of antimicrobial peptides derived from natural sources[J]. Antibiotics, 2022, 11(11): 1483.

[42] GAN B H, GAYNORD J, ROWE S M, et al. The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions[J]. Chemical Society Reviews, 2021, 50(13): 7820-7880.

[43] NIE P. Understanding antimicrobial peptides and combatting antimicrobial resistance problems[J]. Reviews in Aquaculture, 2022, 14(2): 523-524.

[44] ZHAO Y Y, ZHANG M, QIU S, et al. Antimicrobial activity and stability of the *D*-amino acid substituted derivatives of antimicrobial peptide *Polybia*-MPI [J]. AMB Express, 2016, 6(1): 122.

[45] JIA F J, WANG J Y, PENG J X, et al. *D*-amino acid substitution enhances the stability of antimicrobial peptide *polybia*-CP[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2017, 49(10): 916-925.

[46] LAI Z H, YUAN X J, CHEN H Y, et al. Strategies employed in the design of antimicrobial peptides with enhanced proteolytic stability[J]. Biotechnology Advances, 2022, 59: 107962.

[47] DEWANGAN R P, BISHT G S, SINGH V P, et al. Design and synthesis of cell selective *α*/*β*-diastereomeric peptidomimetic with potent *in vivo* antibacterial activity against methicillin resistant *S. Aureus* [J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 76: 538-547.

[48] CUI Z X, CRAWFORD M A, RUMBLE B A, et al. Antimicrobial peptide-poly(ethylene glycol) conjugates: connecting molecular architecture, solution properties, and functional performance[J]. ACS Polymers Au, 2024, 4(1): 45-55.

[49] LI D D, YANG Y H, LI R F, et al. *N*-terminal acetylation of antimicrobial peptide L163 improves its stability against protease degradation [J]. Journal of Peptide Science, 2021, 27(9): e3337.

[50] LOMBARDI L, SHI Y J, FALANGA A, et al. Enhancing the potency of antimicrobial peptides through molecular engineering and self-assembly[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(3): 1362-1374.

[51] YU W K, SUN Y, LI W Y, et al. Self-assembly of antimicrobial peptide-based micelles breaks the limitation of trypsin [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2023, 15(1): 494-510.

[52] 杨悦, 李燕, 王小方, 等. 抗菌肽及其在食物储藏与保鲜中的应用[J]. 食品与生物技术学报, 2021, 40(4): 9-16.
YANG Y, LI Y, WANG X F, et al. Antimicrobial peptides and their applications in food storage and preservation[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2021, 40(4): 9-16.(in Chinese)

[53] MENG D M, SUN X Q, SUN S N, et al. The potential of antimicrobial peptide Hispidalin application in pork preservation during cold storage [J]. Journal of Food Processing and Preservation, 2020, 44(6): e14443.

[54] LI M R, ZHOU R N, WANG Y Y, et al. Heterologous

expression of frog antimicrobial peptide Odorranain-C1 in *Pichia pastoris*: biological characteristics and its application in food preservation [J]. Journal of Biotechnology, 2024, 390: 50-61.

[55] DONG C M, XU L J, LU W T, et al. Antibacterial peptide PMAP-37(F34-R), expressed in *Pichia pastoris*, is effective against pathogenic bacteria and preserves plums[J]. Microbial Cell Factories, 2023, 22(1): 164.

[56] 刘敏,黄湘宇,吴昊,等. 植物源抗菌肽的筛选及其在食品中的应用进展[J]. 食品与机械,2024,40(7):200-207,215.
LIU M, HUANG X Y, WU H, et al. Screening of antimicrobial peptides from plants and their application in food[J]. Food & Machinery, 2024, 40(7): 200-207, 215.(in Chinese)

[57] HUANG C Y, ARAUJO K, SÁNCHEZ J N, et al. A stable antimicrobial peptide with dual functions of treating and preventing *Citrus* Huanglongbing[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(6): e2019628118.

[58] 苏琰,李融. 抗菌肽的食品保鲜应用及生物合成研究进展[J]. 食品与机械,2024,40(7):208-215.
SU Y, LI R. Advance on biosynthesis of antibacterial peptides and its application in food preservation[J]. Food & Machinery, 2024, 40(7): 208-215.(in Chinese)

[59] YUAN L, WU S B, TIAN K R, et al. Nisin-relevant antimicrobial peptides: synthesis strategies and applications [J]. Food & Function, 2024, 15(19): 9662-9677.

[60] ALIREZALU K, YAGHOUBI M, POORSHARIF L, et al. Antimicrobial polyamide-alginate casing incorporated with nisin and ε-polylysine nanoparticles combined with plant extract for inactivation of selected bacteria in nitrite-free frankfurter-type sausage[J]. Foods, 2021, 10(5): 1003.

[61] NITHYA V, MURTHY P S K, HALAMI P M. Development and application of active films for food packaging using antibacterial peptide of *Bacillus licheniformis* Me1[J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 115(2): 475-483.

[62] MARESCA D, MAURIELLO G. Development of antimicrobial cellulose nanofiber-based films activated with nisin for food packaging applications[J]. Foods, 2022, 11(19): 3051.

[63] DAS K, DATTA K, SARKAR S N, et al. Expression of antimicrobial peptide snakin-1 confers effective protection in rice against sheath blight pathogen, *Rhizoctonia solani* [J]. Plant Biotechnology Reports, 2021, 15(1): 39-54.

[64] NIU L, ZHONG X F, ZHANG Y Y, et al. Enhanced tolerance to *Phytophthora* root and stem rot by over-expression of the plant antimicrobial peptide *CaAMP1* gene in soybean[J]. BMC Genetics, 2020, 21(1): 68.

[65] LIU Q, YAO S H, CHEN Y, et al. Use of antimicrobial peptides as a feed additive for juvenile goats [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 12254.

[66] GYAN W R, YANG Q H, TAN B P, et al. Effects of antimicrobial peptides on growth, feed utilization, serum biochemical indices and disease resistance of juvenile shrimp, *Litopenaeus vannamei*[J]. Aquaculture Research, 2020, 51(3): 1222-1231.

[67] TAYLOR S D, PALMER M. The action mechanism of daptomycin [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24(24): 6253-6268.

[68] XU B C, WANG L, YANG C, et al. Specifically targeted antimicrobial peptides synergize with bacterial-entrapping peptide against systemic MRSA infections[J]. Journal of Advanced Research, 2025, 67: 301-315.

[69] FÉRIR G, PALMER K E, SCHOLS D. Synergistic activity profile of griffithsin in combination with tenofovir, maraviroc and enfuvirtide against HIV-1 clade C [J]. Virology, 2011, 417(2): 253-258.

[70] RANA A I, CASTILLO-MANCILLA J R, TASHIMA K T, et al. Advances in long-acting agents for the treatment of HIV infection[J]. Drugs, 2020, 80(6): 535-545.

（责任编辑：史润东东）