

抗菌肽作为饲料添加剂的研究进展

乔玮 郝华 彭会 刘洁 陈慧芸

(厦门大学 近海海洋环境科学国家重点实验室, 厦门 361102)

摘要: 抗菌肽是生物体抵抗外界病原体侵袭而产生的一类小分子活性多肽, 是生物体内先天性防御系统的重要组成部分。抗生素污染问题是影响我国畜牧与水产业可持续发展的重大科技问题, 由此引起的养殖产品中违禁抗生素残留成为制约我国出口创汇和食品安全的瓶颈, 饲料中大量添加抗生素是导致抗生素超标的主要原因之一。寻找能够替代抗生素的环保型饲料添加剂, 研制出无抗生素的环境友好型饲料, 是我国畜牧与水产业健康发展的迫切需求。就抗菌肽的来源, 不同功能以及作为饲料添加剂在养殖中的应用作一简要综述。

关键词: 抗菌肽 饲料添加剂 研究进展

Progress of Antimicrobial Peptides as Feed Additive

Qiao Wei Hao Hua Peng Hui Liu Jie Chen Huiyun

(State Key Laboratory of Marine Environmental Science, Xiamen University, Xiamen 361102)

Abstract: Antibacterial peptides or Antimicrobial peptides (AMPs), a class of small-molecule active peptides, are an important component of the innate defense system of organism to resist against invasion of foreign pathogens. Antibiotics pollution is one of the most important issues that would affect the sustainable development of stock farming and aquaculture industry in our country. Antibiotic residues in agricultural (including aquaculture) products involved in this issue is the bottleneck of our food safety and exports, and excessive antibiotics addition to feedstuff is one of the main reasons for antibiotic residues. Thus, finding and developing alternatives for antibiotics is the urgent requirement of healthy development of animal husbandry and aquaculture industry in China. In this article, the sources, function and its application as feed additives in livestock were reviewed.

Key words: Antimicrobial peptides Feed additive Progress

抗生素作为 20 世纪最重要的医学发现之一, 在 21 世纪仍然是治疗动物以及人类疾病的基本手段^[1]。然而, 已有确切证据表明, 滥用抗生素会导致细菌性病原体产生普遍的耐药性^[2]。细菌性病原体耐药性产生引起了全球广泛关注, 滥用抗生素及其所引起细菌耐药性二者之间的矛盾日益尖锐, 耐药“超级菌”引发民众恐慌^[3]; 欧盟更禁止使用抗生素, 销往欧盟的畜牧水产品及其饲料必须经过抗生素检测。抗生素的弊端日益显现, 但限制抗生素的使用将会直接影响全球食物供应以及人类和动物的安全, 因此, 寻找新型安全的抗菌剂代替抗生素, 成了亟待解决的问题^[1]。

抗菌肽 (Antimicrobial peptides, AMPs) 是一类由基因编码、核糖体合成的多肽类物质, 是生物体先天免疫反应的重要组成部分^[4]。抗菌肽作为一种新型的抗菌剂, 不仅具有广谱的抗细菌活性, 还有抗真菌、病毒和寄生虫的活性, 甚至具有抗肿瘤及铁代谢调节的功能^[5,6]。它独特的抗菌机理, 不易产生耐药性的特点, 使其成为替代抗生素的主要候选抗菌剂之一^[7,8]。饲料产业的发展趋势表明, 越来越多的生产厂家期望应用安全无毒的抗菌剂, 如抗菌肽作为饲料添加剂。因此, 抗菌肽在饲料加工业中的应用前景广阔。本研究就抗菌肽的来源、功能, 及其作为饲料添加剂的研究进展进行了简要综述。

收稿日期: 2014-02-28

基金项目: 国家海洋公益性行业科研专项 (201105027)

作者简介: 乔玮, 男, 硕士研究生, 研究方向: 海洋分子生物学与免疫毒理学; E-mail: qiaoweiskd@163.com

1 抗菌肽的来源

迄今为止,已从昆虫、两栖类、哺乳动物等各类生物中分离、鉴定、推导的抗菌肽序列约 2 300 条 (APD :http ://aps.unmc.edu/AP/main.php.2014 年 2 月)。表 1 中列举了抗菌肽的不同来源及举例。

2 抗菌肽的功能

随着研究的不断深入,一些科研工作者发现抗菌肽不但具有广谱的抗细菌活性,还有很多抗生素所不具备的功能^[4],以下对抗菌肽的功能进行简要综述。

表 1 抗菌肽的来源与举例

来源	举例
细菌抗菌肽	只对特定细菌具有毒性的细菌素 (bacteriocins) ^[9]
真菌抗菌肽	曲霉菌被热激后产生的抗菌肽 AcAMP ^[10]
病毒抗菌肽	LLPs 是人类缺陷病毒 1 型 (HIV1) 跨膜蛋白的 C 末端序列编码的慢病毒细胞溶解肽,具有很强的抗微生物和细胞毒性
植物抗菌肽	对细菌和真菌均具有抗性的植物防御素 Thionins ^[11]
甲壳动物抗菌肽	在甲壳动物中首次发现与生殖免疫相关的拟穴青蟹 (Scylla paramamosain) 抗菌肽 Scygonadin ^[12-14] ,对水产致病菌有抗性的 Sphistin ^[15]
鱼类抗菌肽	大黄鱼 (Pseudosciaena crocea) ^[16] 、鲈鱼 (Lateolabrax japonicus) ^[17-19] 、真鲷 (Lateolabrax japonicus) ^[20,21] 、黑鲷 (Sparus macrocephalus) ^[22-24] 等体内都有的抗菌肽 Hecpcidin
哺乳动物抗菌肽	Defensins ^[25] 和 Cathelicidins ^[26] 等
两栖动物抗菌肽	非洲爪蟾 (Xenopus laevis) 皮肤中的抗菌肽 Magainins ^[27]
昆虫抗菌肽	在惜古比天蚕 (Hyalophora cecropia) 蛹中发现的抗菌肽天蚕素 Cecropin ^[28]
合成抗菌肽	基于人类 β 防御素 3 的合成肽 3NI ^[29]
其他来源抗菌肽	从鸟类王企鹅 (Aptenodytes pantagonica) 的胃中分离出来的 spheniscins ^[30] 。热带捕猎蛛 (Cupiennius salei) 毒腺抗菌肽 cupiennins ^[31] 等

2.1 抗细菌活性

大量研究证明,抗菌肽具有广谱的抗细菌活性。但由于抗菌肽种类繁多,不同的抗菌肽又具有不同的抗菌特点。从拟穴青蟹 (Scylla paramamosain) 精浆中分离得到的阴离子抗菌肽 Scygonadin 对金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 具有很好的抗菌活性^[14,32],其最小抑菌浓度为 15-30 $\mu\text{mol/L}$ 。而从菜粉蝶 (Artogeia rapae) 血淋巴中分离出的抗菌肽 Hinnavin 11 对革兰氏阴性菌的抗性比对革兰氏阳性菌强,革兰氏阴性菌抑菌圈是革兰氏阳性菌抑菌圈大小的 5-30 倍。此外,它和溶菌酶协同作用可以更好地抑制细菌生长^[33]。有些抗菌肽对革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌均有很好的抗性。如从金小蜂 (Nasonia vitripennis) 的毒液中分离出的抗菌肽 Defensin-NV 对革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌及真菌均具有很好的抑菌效果^[34]。大黄鱼 hepcidin 合成物 PC-hepc 对革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌均具有显著的选择抗性,尤其对鱼类重要致病菌嗜水气单胞菌具有很强的抑菌活性^[16],其最小抑菌浓度低于 3 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 抗真菌活性

人类目前已发现 7 万多种真菌,其中一部分对人类的健康有着很大的威胁,而一些抗菌肽不但具有抗细菌的活性,它们对真菌也有很好的抗性。从一种膜翅目昆虫黑胸螺赢 (Orancistrocerus drewseni) 毒液中分离出 3 种毒液抗菌肽,即 OdVP1、OdVP2 和 OdVP3,其中 OdVP2 表现出很强的抗真菌活性 (最小抑菌浓度为 0.5-50 $\mu\text{mol/L}$),和较弱的抗细菌活性 (最小抑菌浓度为 25 $\mu\text{mol/L}$)。而 OdVP2 的类似物 OdVP2L 失去了抗细菌活性^[35]。从黑鲷体内得到的两个 hepcidin 亚型 AS-hepc2 和 AS-hepc6 不但具有很好的抗细菌活性,而且对真菌也具有抑菌活性 (最小抑菌浓度为 1.25-60 $\mu\text{mol/L}$),尤其是 AS-hepc6,对真菌具有很强的抑菌活性^[24]。从桔小实蝇 (Bactrocera dorsalis) 中得到新型抗菌肽 Bactrocerin-1,在最低抑菌浓度方面,表现出对细菌及真菌广谱的抗性。即使在浓度达到 50 $\mu\text{mol/L}$ 的时候,Bactrocerin-1 仍然不会引起大鼠的红细胞溶血^[36]。到目前为止,已经有超过 100 种不同的抗菌

肽具有抗真菌活性^[37]。在不久的将来,抗菌肽很有可能成为新一代的抗真菌剂。

2.3 抗病毒活性

最新的研究表明,抗菌肽不仅具有广谱的抗菌活性,其对病毒也有一定的杀伤能力。防御素 HNP-1 通过跟随病毒进入靶细胞而抑制人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)和流感病毒的复制,从而达到抗病毒的效果^[38,39]。同样, HNP-1 也能抑制乳头瘤病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒和腺病毒的复制。小鼠的抗菌肽基因 β -defensin-1 (BD-1) 的干扰实验结果表明, BD-1 在预防病毒在免疫细胞内的复制具有重要作用^[40]。彭会等^[41]对 Scygonadin 进行了改造,并利用毕赤酵母表达,得到的抗菌肽不仅具有抗细菌,抗真菌活性,而且对对虾白斑综合征病毒(White spot syndrome virus, WSSV)具有很好的抗性, 50 $\mu\text{mol/L}$ 的抗菌肽可以抑制 50% 以上的 WSSV 在胞内的复制。抗菌肽作为潜在的抗病毒制剂,与抗菌活性相比,它的抗病毒活性主要依赖于抗菌肽与病毒蛋白的相互作用。但抗菌肽的抗病毒机制还远远没有研究清楚,需要在以后的科研中继续探索。

2.4 抗寄生虫活性

自 20 世纪 80 年代蛙皮素被发现以后,就有研究表明它有抗寄生虫的活性^[42]。之后,发现越来越多的抗菌肽有抗寄生虫的作用。例如,防御素和 cathelicidins 通过破坏非洲锥体虫(African trypanosome)细胞膜的完整性,有效地抑制了其引起的昏睡病^[43]。牛骨髓抗菌肽 27 (BMAP-27) 的变体 BMAP-18,对几种寄生虫具有很强的抗性,其中包括锥体虫和利什曼原虫(Leishmania)^[44]。抗菌肽对寄生虫的抗性很可能只和抗菌肽某一肽段有关,这与抗细菌、抗真菌和抗病毒的机制有一定的区别。蛙皮素变体中一小段疏水性氨基酸对抗寄生虫具有重要的作用也说明了这一点^[45]。

2.5 其他功能

除了具有以上功能外,有些抗菌肽对肿瘤也有一定的抗性。蔡灵等^[46]利用菌刺激诱导,从青鲮体内获得两个 hepcidin 变体(Om-hep1 和 Om-hep2),它们不但具有抗菌抗病毒活性,Om-hep1 还对人类

肝癌细胞具有一定抗性,这在已报道的抗菌肽中比较少见。此外,抗菌肽的作用不仅仅局限于直接杀灭侵入体内的病原微生物,其在天然免疫中还扮演着更加重要的角色,有些抗菌肽具有调节免疫^[47]、促中性粒细胞、T 细胞的化学趋化、促进伤口愈合、诱导细胞凋亡^[48]、抑制蛋白激酶 C^[49]、抑制促肾上腺皮质激素^[50]等多方面的活性。

3 抗菌肽饲料添加剂的应用效果

饲料添加剂(Feed additives)是一类为了满足动物某种特殊需求,采用多种不同的方法添加于饲料内的某些少量或微量的营养性或非营养性物质。现有的饲料添加剂包括营养性添加剂和非营养性添加剂,运用比较多的有中草药、抗生素和抗菌肽等。中草药作为饲料添加剂有天然性,毒副作用小,无残留等优势。但由于其加工粗糙,添加量大,配方复杂,作用效果不稳定等特点,研究进展缓慢。而抗生素作为饲料添加剂的广泛使用,引起了一系列的问题,如病原菌对其产生耐药性,长期滥用导致在动物机体内残留,影响人和动物的免疫效果,易产生致病菌的交叉感染等。抗菌肽作为新型抗菌剂,不但具有广谱的抗菌活性,而且不易引起病原菌产生耐药性,具有很多作为饲料添加剂的优点,有望替代抗生素成为新型的饲料添加剂。

3.1 提高生长性能

迄今为止,国内已在养殖业开始应用的抗菌肽饲料添加剂是天蚕素。陈香等^[51]通过对断奶仔猪基础日粮中添加天蚕素代替抗生素,对仔猪的生长性能和饲料转化率等进行了比较,结果表明天蚕素对仔猪生长性能有一定的促进作用,并且能显著改善饲料转化率,降低饲料成本。与添加抗生素相比,在肉鸡基础饲料中添加抗菌肽,不但能提高肉鸡的生长性能,而且促进了蛋白质的沉积^[52]。此外,马倩等^[53]将抗菌肽鲎素添加到日粮中饲养芦花鸡也得到了相同的良好效果,这些结果均表明抗菌肽不仅有替代抗生素的作用,而且可能会提高被喂养动物的生长性能。

3.2 增强免疫功能

在抗菌肽作用机理的基础研究中人们观察到其对机体免疫功能产生的重要作用,而进一步的研究

发现, 抗菌肽作为饲料添加剂也可以提高动物的免疫能力。断奶仔猪投喂天蚕素 13 d 后, 口服一定量的大肠杆菌, 检测部分免疫指标, 结果投喂天蚕素的断奶仔猪血清内 IgA, IgG 含量高于对照组, 白介素 1 β 和白介素 6 的含量也显著提高 ($P < 0.05$)^[54]。上述结果表明, 天蚕素提高断奶仔猪的生长性能很有可能是通过提高免疫能力来实现的。Marel 等^[55]研究表明, 在饲料中添加 β -葡聚糖可以显著提高鲤鱼皮肤中 β 防御素 1 和 β 防御素 2 及鳃中 β 防御素的表达量, 说明 β -葡聚糖可能是通过影响鲤鱼黏膜系统来提高抗菌肽基因表达, 从而提高鲤鱼的先天性免疫能力的。

3.3 抗菌作用

抗菌肽具有广谱的抗菌活性, 这已在很多研究中得到证实, 抗菌肽应用于动物体内也表现出此特点。陈红羽等^[56]研究了天蚕素 AD 对肉鸡大肠杆菌 K88 攻毒状态下, 基础饮食中添加抗菌肽对肉鸡肠道微生物的影响。结果表明, 与空白组相比, 基础饮食中添加天蚕素 AD 能有效降低肉鸡盲肠中大肠杆菌的数量 ($P < 0.01$); 缓解由灌服大肠杆菌引起的应激反应。

3.4 其他作用

抗菌肽作为饲料添加剂除了具有以上的一些作用外, 还有一些其他作用。马卫明等^[57]研究发现, 抗菌肽能增强小肠对营养物质的消化吸收功能, 从而促进肉鸡的生长发育。黄自然等^[58]比较抗菌肽与抗生素组肉鸡饲养的药物成本, 结果表明, 与抗生素组的 0.695 元/羽相比, 抗菌肽组仅为 0.34 元/羽, 可以降低 40% 以上的饲养成本。Zaslloff^[7]研究发现, 饲料中添加化学合成的抗菌肽 Mytilin 可以显著提高斑节对虾的成活率, 以及抗对虾白斑病毒感染能力。

4 小结

综上所述, 抗菌肽作为饲料添加剂的应用已取得一定成效, 它具有广谱的抗菌抗病毒等活性特点, 很有可能成为抗生素的理想替代品^[59]。国内外已经有一些企业开发抗菌肽饲料添加剂, 美国马盖宁制药公司在 1990 年就开始对蛙皮素进行结构和分子设计, 筛选出一种对病毒和肿瘤细胞都有很好杀

伤力的小分子多肽 MAI-78, 目前还处于临床实验阶段。厦门大学抗菌肽课题组已经研发出源于多种海洋鱼类和蟹类的几十种抗菌肽产品, 所研发的渔用抗菌肽饲料添加剂在获得国家农业部中间试验批文基础上, 已开展了安全性评价试验, 抗菌肽作为饲料添加剂在养殖渔排的中间试验结果表明其安全有效, 可显著提高试验鱼的抗病能力, 这是我国第一个源于海洋生物的抗菌肽在海水养殖业中的研究应用。虽然抗菌肽饲料添加剂已取得一些进展, 但真正大规模应用于饲料添加剂还需要进一步的研究讨论。如何提高抗菌肽的生产效率, 降低其作为表达产物的毒性^[60], 成为当前亟待解决的问题。相信在不久的将来, 抗菌肽作为新一代的生物制剂, 将在养殖生产等各个领域发挥其重要的作用。

参考文献

- [1] Seal BS, Lillehoj HS, Donovan DM, et al. Alternatives to antibiotics : a symposium on the challenges and solutions for animal production [C] //Animal health research reviews. Conference of Research Workers in Animal Diseases, 2013 :1-10.
- [2] Kaufmann BB, Hung DT. The fast track to multidrug resistance [J]. Molecular Cell, 2010, 37 (3) :297-298.
- [3] 王兴顺, 耿艺介, 李文楚, 等. 抗菌肽抗菌机制及其应用研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40 (4) :70-76.
- [4] Li Y, Qu H, Xiang Q, et al. Overview on the recent study of antimicrobial peptides :origins, functions, relative mechanisms and application [J]. Peptides, 2012, 37 (2) :207-215.
- [5] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276 (11) :7811-7819.
- [6] Chen JY, Lin WJ, Lin TL. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells [J]. Peptides, 2009, 30 (9) :1636-1642.
- [7] Zaslloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms [J]. Nature, 2002, 415 (6870) :389-395.
- [8] Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19 (3) :491-511.
- [9] Riley MA, Wertz JE. Bacteriocins : evolution, ecology, and application [J]. Ann Revi Microbiol, 2002, 56 (1) :117-137.

- [10] Hajji M, Jellouli K, Hmidet N, et al. A highly thermostable antimicrobial peptide from *Aspergillus clavatus* ES1 : biochemical and molecular characterization [J] . *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2010, 37 (8) : 805-813.
- [11] Stec B. Plant thionins-the structural perspective [J] . *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 2006, 63 (12) : 1370-1385.
- [12] Wang KJ, Huang WS, Yang M, et al. A male-specific expression gene, encodes a novel anionic antimicrobial peptide, scygonadin, in *Scylla serrata* [J] . *Mol Immunol*, 2007, 44 (8) : 1961-1968.
- [13] 黄文树 . 锯缘青蟹一种新的阴离子抗菌肽 scygonadin 及其基因的分与鉴定 [D] . 厦门 : 厦门大学, 2006.
- [14] Huang WS, Wang KJ, Yang M, et al. Purification and part characterization of a novel antibacterial protein Scygonadin, isolated from the seminal plasma of mud crab, *Scylla serrata* (Forskål, 1775) [J] . *J Exp Mar Biol and Ecology*, 2006, 339 (1) : 37-42.
- [15] 范丹青 . 拟穴青蟹 (*Scylla paramamosain*) Histone 2A 的基因克隆, 表达及其合成肽 Sphistin 的抗菌特性与抗菌机理研究 [D] . 厦门 : 厦门大学, 2011.
- [16] Wang KJ, Cai JJ, Cai L, et al. Cloning and expression of a hepcidin gene from a marine fish (*Pseudosciaena crocea*) and the antimicrobial activity of its synthetic peptide [J] . *Peptides*, 2009, 30 (4) : 638-646.
- [17] 王克坚, 周红铃, 杨明 . 海水养殖鲈鱼分离出一种 hepcidin 抗菌肽新基因 [J] . *厦门大学学报 : 自然科学版*, 2004, 43 (3) : 286-287.
- [18] Ren HL, Wang KJ, Zhou HL, et al. Cloning and organisation analysis of a hepcidin-like gene and cDNA from Japan sea bass, *Lateolabrax japonicus* [J] . *Fish Shellfish Immunol*, 2006, 21 : 221-227.
- [19] 陈君慧, 王克坚, 周红玲, 等 . 花鲈肝脏 hepcidin 相关 cDNA Hpc2 的克隆及序列分析 [J] . *中国生态农业学报*, 2007, 15 (3) : 129-132.
- [20] 杨明, 王克坚, 周红玲 . 我国海水养殖真鲷分离出 hepcidin 抗菌肽新基因 [J] . *高技术通讯*, 2004, 14 : 323-328.
- [21] 杨明, 王克坚, 曲海东, 等 . 真鲷鳃组织 cDNA 文库的构建与 hepcidin 抗菌肽基因序列的扩增 [J] . *水产学报*, 2006, 30 (5) : 627-632.
- [22] Yang M, Wang KJ, Chen JH, et al. Genomic organization and tissue-specific expression analysis of hepcidin-like genes from black porgy (*Acanthopagrus schlegelii*) [J] . *Fish & Shellfish Immunology*, 2007, 23 (5) : 1060-1071.
- [23] 蔡晶晶, 杨明, 蔡灵, 等 . 黑鲷抗菌肽 hepcidin 在毕赤酵母中的表达及其抗菌活性 [J] . *厦门大学学报 : 自然科学版*, 2009, 48 (5) : 738-743.
- [24] Yang M, Chen B, Cai JJ, et al. Molecular characterization of hepcidin AS-hepc2 and AS-hepc6 in black porgy (*Acanthopagrus schlegelii*) : expression pattern responded to bacterial challenge and in vitro antimicrobial activity [J] . *Comp Biochem Physiol B : Biochem Mol Biol*, 2011, 158 (2) : 155-163.
- [25] Ganz T. Defensins : antimicrobial peptides of innate immunity [J] . *Nat Rev Immunol*, 2003, 3 (9) : 710-720.
- [26] Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity [J] . *J Leukoc Biol*, 2004, 75 (1) : 39-48.
- [27] Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin : isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor [J] . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1987, 84 (15) : 5449-5453.
- [28] Steiner H, Hultmark D, Engström Å, et al. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity [J] . *Nature*, 1981, 292 : 246-248.
- [29] Scudiero O, Galdiero S, Nigro E, et al. Chimeric beta-defensin analogs, including the novel 3NI analog, display salt-resistant antimicrobial activity and lack toxicity in human epithelial cell lines [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 : 1701-1708.
- [30] Landon C, Thouzeau C, Labbé H, et al. Solution structure of spheniscin, a β -defensin from the penguin stomach [J] . *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279 (29) : 30433-30439.
- [31] Kuhn-Nentwig L, Müller J, Schaller J, et al. Cupiennin 1, a new family of highly basic antimicrobial peptides in the venom of the spider *Cupiennius salei* (*Ctenidae*) [J] . *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277 (13) : 11208-11216.
- [32] Peng H, Yang M, Huang WS, et al. Soluble expression and purification of a crab antimicrobial peptide scygonadin in different expression plasmids and analysis of its antimicrobial activity [J] . *Protein Expression and Purification*, 2010, 70 (1) : 109-115.
- [33] Yoe SM, Kang CS, Han SS, et al. Characterization and cDNA cloning of hinnavin II, a cecropin family antibacterial peptide from the cabbage butterfly, *Artogeia rapae* [J] . *Comparative Biochem Physiol B : Biochem Mol Biol*, 2006, 144 (2) : 199-205.
- [34] Ye J, Zhao H, Wang H, et al. A defensin antimicrobial peptide from the venoms of *Nasonia vitripennis* [J] . *Toxicon*, 2010, 56 (1) :

- 101-106.
- [35] Baek JH, Lee SH. Isolation and molecular cloning of venom peptides from *Orancistrocerus drewseni* (Hymenoptera : Eumenidae) [J] . *Toxicon*, 2010, 55 (4) : 711-718.
- [36] Dang XL, Tian JH, Yang WY, et al. Bactrocerin-1 : A novel inducible antimicrobial peptide from pupae of oriental fruit fly *Bactrocera dorsalis* Hendel [J] . *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 2009, 71 (3) : 117-129.
- [37] Danesi R, Senesi S, Wout JW, et al. Antimicrobial peptides : therapeutic potential for the treatment of *Candida* infections [J] . *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002, 11 (2) : 309-318.
- [38] Zhang K, Lu Q, Zhang Q, et al. Regulation of activities of NK cells and CD4 expression in T cells by human HNP-1, -2, and -3 [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323 (2) : 437-444.
- [39] Salvatore M, García-Sastre A, Ruchala P, et al. β -defensin inhibits influenza virus replication by cell-mediated mechanism (s) [J] . *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 (6) : 835-843.
- [40] Ryan LK, Dai J, Yin Z, et al. Modulation of human beta-defensin-1 (hbd-1) in plasmacytoid dendritic cells (pdc), monocytes, and epithelial cells by influenza virus, herpes simplex virus, and sendai virus and its possible role in innate immunity [J] . *J Leukoc Biol*, 2011, 90 : 343-356.
- [41] Peng H, Liu HP, Chen B, et al. Optimized production of scygonadin in *Pichia pastoris* and analysis of its antimicrobial and antiviral activities [J] . *Protein Expr Purif*, 2012, 82 (1) : 37-44.
- [42] Huang CM, Chen HC, Zierdt CH. Magainin analogs effective against pathogenic protozoa [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34 (9) : 1824-1826.
- [43] McGwire BS, Olson CL, Tack BF, et al. Killing of African trypanosomes by antimicrobial peptides [J] . *J Infect Dis*, 2003, 188 : 146-152.
- [44] Haines LR, Thomas JM, Jackson AM, et al. Killing of trypanosomatid parasites by a modified bovine host defense peptide, BMAP-18 [J] . *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3 (2) : e373.
- [45] Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents [J] . *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19 (3) : 491-511.
- [46] Cai L, Cai JJ, Liu HP, et al. Recombinant medaka (*Oryzias melastigmus*) pro-hepcidin : multifunctional characterization [J] . *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2012, 161 : 140-147.
- [47] Gutschmann T, Hagge SO, Larrick JW, et al. Interaction of CAP18-derived peptides with membranes made from endotoxins or phospholipids [J] . *Biophys J*, 2001, 80 (6) : 2935-2945.
- [48] Chen Y, Xu X, Hong S, et al. RGD-Tachyplesin inhibits tumor growth [J] . *Cancer Research*, 2001, 61 (6) : 2434-2438.
- [49] Charp PA, Rice WG, Raynor RL, et al. Inhibition of protein kinase C by defensins, antibiotic peptides from human neutrophils [J] . *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37 (5) : 951-956.
- [50] Zhu QZ, Hu J, Mulay S, et al. Isolation and structure of corticostatin peptides from rabbit fetal and adult lung [J] . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1988, 85 (2) : 592-596.
- [51] 陈香, 谯仕彦, 李波, 等. 添加天蚕素抗菌肽对断奶仔猪生长性能的影响 [J] . *中国饲料*, 2011 (12) : 25-26.
- [52] Choi SC, Ingale SL, Kim JS, et al. Effects of dietary supplementation with an antimicrobial peptide-P5 on growth performance, nutrient retention, excreta and intestinal microflora and intestinal morphology of broilers [J] . *Animal Feed Science and Technology*, 2013, 185 (1) : 78-84.
- [53] 马倩, 赵衍铜, 柏明娜, 等. 抗菌肽对芦花鸡生产性能和血清生化指标的影响 [J] . *饲料研究*, 2012 (3) : 27-29.
- [54] Wu S, Zhang F, Huang Z, et al. Effects of the antimicrobial peptide cecropin AD on performance and intestinal health in weaned piglets challenged with *Escherichia coli* [J] . *Peptides*, 2012, 35 (2) : 225-230.
- [55] van der Marel M, Adamek M, Gonzalez SF, et al. Molecular cloning and expression of two β -defensin and two mucin genes in common carp (*Cyprinus carpio*) and their up-regulation after β -glucan feeding [J] . *Fish Shellfish Immunol*, 2012, 32 (3) : 494-501.
- [56] 陈红羽, 谯仕彦. 日粮中添加抗菌肽 cecropin AD 对肉鸡大肠杆菌攻毒条件下肠道菌群和白介素 -6 水平变化研究 [J] . *饲料与畜牧 : 新饲料*, 2012 (5) : 51-52.
- [57] 马卫明, 余锐萍, 胡艳欣, 等. 猪小肠抗菌肽对雏鸡的促生长作用及其机理初探 [J] . *中国农业科学*, 2006, 39 : 1723-1728.
- [58] 黄自然, 黄国庆, 黄水彤. 新型饲料添加剂抗菌肽饲养肉鸡的效果 [J] . *广东蚕业*, 2006, 40 (1) : 30-34.
- [59] 王克坚. 海洋鱼类和青蟹抗菌肽 hepcidin 和 scygonadin 的研究 [J] . *厦门大学学报 : 自然科学版*, 2011, 50 : 418-424.
- [60] Habets MG, Brockhurst MA. Therapeutic antimicrobial peptides may compromise natural immunity [J] . *Biol Lett*, 2012, 8 : 416-418.

(责任编辑 狄艳红)