·综 述·

抗菌肽作用机制及应用研究进展

高 杰[1,2]，邓轶方[1,2]*，刘珉宇[1,2]
（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：随着抗菌药物的广泛使用，微生物耐药性的不断发展对全球健康构成重大威胁。因此，寻找新型抗菌药物或其他抗菌资源成为全球科学研究的重点。抗菌肽（antimicrobial peptides，AMPs）作为克服抗菌药物耐药性的优秀候选者，获得广泛关注。AMPs 是一类由生物体自然产生的小分子蛋白，在宿主针对多种微生物（包括细菌、真菌和病毒等）的先天免疫中发挥至关重要的作用。AMPs 广泛存在于微生物、植物、昆虫和哺乳动物等各种生物体内。AMPs 通过靶向细胞膜、细胞壁、细胞内的 DNA 和蛋白质等关键分子发挥生物活性。广泛的来源和复杂多样的作用机制为 AMPs 的广泛应用提供坚实的基础。该文综述 AMPs 基于动物来源的分类、作用机制及其在医药领域的应用现状，旨在为相关领域的进一步研究提供参考。

关键词：抗菌肽；动物抗菌肽；作用机制
中图分类号：R978 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）01-0066-007
引用：高杰, 邓轶方, 刘珉宇. 抗菌肽作用机制及应用研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（1）: 66-72. DOI：10.13683/j.wph.2025.01.012

Research progress of mechanisms and application of antimicrobial peptides

GAO Jie[1,2], DENG Yifang[1,2]*, LIU Minyu[1,2]
（*1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Drug-ability Evaluation, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China*）

Abstract: With the widespread use of antibiotics, the ongoing development of microbial resistance poses a significant threat to global health. Therefore, the search for new antibiotics or other antimicrobial resources has become the focus of global scientific research. Antimicrobial peptides（AMPs） have attracted much attention as excellent candidates for overcoming antibiotic resistance. AMPs are small molecular proteins that are naturally produced by all living organisms and play a crucial role in the host's innate immunity against a variety of microorganisms, including bacteria, fungi, and viruses. AMPs are widely found in various organisms such as microorganisms, plants, insects, and mammals. AMPs exert biological activity by targeting key molecules such as cell membranes, cell walls, DNA and proteins within cells. The wide range of sources and complex and diverse mechanisms provide a solid foundation for the wide application of AMPs. This article reviewed the classification of AMPs based on animal origin, the mechanisms and applications in pharmaceutical field, in order to provide professional reference for further research in related fields.

Key words: antimicrobial peptides; animal antimicrobial peptides; mechanism

收稿日期：2024-08-19
作者简介：高杰，硕士研究生，研究方向：药物临床前药效学研究及机制研究。
通信作者：邓轶方，副研究员，硕士生导师，研究方向：药物研发、成药性评价工作、临床前药效学研究及机制研究。
基金项目：先导物成药性研究与药物平台开发建设(23002400100)

1928 年青霉素（penicillin）的发现开启抗菌药物研究的黄金时代，并在 20 世纪 50 年代中期达到顶峰[1]。然而，随着抗菌药物的长期使用和滥用，微生物耐药性已成为全球范围内严重的公共健康问题，而新抗菌药物的研发、生产未能满足临床需求[2]。因此，开发新型抗菌药物或其他抗菌资源成为全球科学研究的重点。抗菌肽（antimicrobial peptides，AMPs）因其独特的抗菌机制及广谱抗微生物活性，成为研究热点[3]。

AMPs 是一类由生物体自然产生的小分子蛋白，能有效抵抗多种细菌、真菌和病毒的感染[4—5]。作为生物体天然免疫防御系统的组成部分，AMPs 已被广泛研究，并展示出作为小分子治疗剂的潜力[6]。AMPs 广谱且复杂的抗菌活性，使其在医药、食品及农业等领域具有重要应用前景。本文将重点综述基于动物来源的 AMPs 分类、作用机制及其应用研究进展，旨在为今后相关领域的研究人员提供参考。

1 AMPs 分类

AMPs 的多样性导致其分类有一定困难。目前 AMPs 可根据来源、生物学功能、结构特征以及富含氨基酸的种类等进行分类。本文主要基于动物来源的 AMPs 进行简单的分类介绍。动物 AMPs 存在于多种动物中，包括哺乳动物、两栖动物及昆虫等。人源 AMPs 是天然免疫防御分子，广泛分布于皮肤、眼睛、口腔、呼吸道、泌尿道及女性生殖道等多种组织[7]。其中，α- 防御素是最早被发现的人源 AMPs，1985 年 GANZ 等[8] 从人类中性粒细胞中提取，其在特定的条件下对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌均具有杀菌活性。此外，哺乳动物中重要的 AMPs 还包括 Cathelicidin。人体内唯一存在的 Cathelicidin 家族 AMPs 是 LL37，主要由上皮细胞和中性粒细胞产生[9]。LL37 除具有抗菌活性外，还具有多种不同生物活性。NAGAOKA 等[9] 通过脓毒症（spesis）小鼠模型研究 LL37 的作用，结果发现，LL37 可通过减少促炎细胞因子［如白介素（interleukin，IL）-1β］分泌、增强巨噬细胞焦亡以及刺激中性粒细胞释放抗菌外泌体等机制改善小鼠脓毒症症状。

两栖动物源 AMPs 可以保护其免受病原体侵害，防止种群数量下降。首个被发现的抗菌皮肤肽来自于前胸蛙[10]，这一发现提示两栖动物的皮肤或是 AMPs 的宝贵来源。青蛙是两栖动物 AMPs 的主要来源，其中最著名的是马盖宁（magainins），其最初是从非洲爪蛙的皮肤中分离出来[11]。研究表明，马盖宁对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌以及部分真菌具有抗菌活性[5]。此外，马盖宁 -AM1 和马盖宁 -AM2 均能有效刺激胰高糖素样肽 -1 的分泌，对 2 型糖尿病（diabetes mellitus）具有潜在治疗作用[12]。同时，来自两栖动物的 AMPs 还具有抗氧化及抗肿瘤作用[13]。

昆虫源 AMPs 中最为著名的家族是天蚕素（cecropin），其最早从昆虫血淋巴中分离出来，对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有抗菌活性[14]。蜂毒肽（melittin）是一种来源于蜜蜂腹腔毒腺的生物活性肽，具有多种药理作用，能显著抑制多种人类恶性肿瘤细胞的增殖[15]。此外，蜂毒肽还具有抗突变、抗炎、抗病毒及辐射防护等作用[15—17]。然而，蜂毒肽在某些细胞中会引起溶血等毒性反应，这限制其在恶性肿瘤治疗中的应用[16,18]。为克服这些局限性，研究者们探索纳米颗粒递送系统、基因疗法和免疫结合技术等优化策略，以提高其特异性和稳定性，减少对正常细胞的影响[16,19]。

2 AMPs 的作用机制

AMPs 的作用机制复杂且多样，根据其靶向对象，AMPs 可分为抗病毒肽、抗真菌肽、抗寄生虫肽及抗肿瘤肽。无论其靶向何种对象，AMPs 的作用机制基本可归纳为膜靶向、作用于细胞壁及细胞内靶标。

2.1 膜靶向

微生物细胞膜是大多数 AMPs 的重要靶标。细胞膜的主要成分是脂质和蛋白质，形成磷脂双分子层作为其基本支架。病原体与宿主细胞在细

胞膜组成的差异是AMPs靶向特异性的基础。膜脂的主要成分之一是甘油磷脂，其中磷脂酰胆碱（phosphatidylcholine，PC）和磷脂酰乙醇胺（phosphatidyl ethanolamine，PE）通常不带电，而磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserin，PS）、心磷脂（cardiolipin，CL）和磷脂酰甘油（phosphatidylglycerol，PG）带负电荷[20]。PS、CL和PG存在于细菌细胞膜中，但在哺乳动物细胞膜中几乎不存在[20]。相反地，PE及PC常见于哺乳动物细胞膜。此外，革兰氏阴性菌的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）和革兰氏阳性菌的脂磷壁酸携带大量负电荷[21]。BAXTER等[22]的研究表明，肿瘤微环境的变化可能导致外膜中PS含量增加。因此，带正电荷的AMPs通过静电相互作用选择性地与带负电荷的细菌膜（即PS、CL和PG）相互作用。在不伤害宿主正常细胞的情况下，AMPs增加膜通透性，导致细胞膜裂解和细胞内容物释放，从而发挥抗菌作用[21]。这也部分解释了AMPs的靶向特异性[23]。

目前，阴离子抗菌肽的作用机制仍不清楚或者尚未阐述明确。少数阴离子抗菌肽需金属离子才能具有生物活性[24]。MILLER等[25]的研究显示，绵羊肺表面活性物质相关阴离子肽是具有5～7个天冬氨酸残基的阴离子AMP，与锌离子同存时，其对溶血性曼氏杆菌具有抗菌活性。此外，带负电荷的AMPs还可通过其他机制发挥抗菌作用。LI等[26]从非洲爪蟾皮肤中分离出一种短阴离子AMPs，该肽通过破坏细胞膜释放细胞内物质，对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有广谱抗菌活性。ZHANG等[10]也从两栖动物皮肤中纯化一种由6个氨基酸组成的新型短阴离子AMPs，该多肽或能通过与微生物基因组DNA结合来抑制微生物生长。

2.2 作用于细胞壁

AMPs作用于微生物细胞壁能有效避免对哺乳动物细胞毒性大的问题。细菌及大部分真菌均有细胞壁。细菌细胞壁的主要成分是肽聚糖（peptidoglycan，PGN）[27]。不同种类细菌的成分也不同，革兰氏阳性菌的细胞壁较厚，有15～50层PGN及大量磷壁酸[5,28]，革兰氏阴性菌的细胞壁较薄但结构复杂，含有1～2层PGN和一个独特的外膜，外膜由脂蛋白、脂质双层和LPS组成[5]。真菌细胞壁由碳水化合物（如葡聚糖）、几丁质、糖蛋白（如甘露糖蛋白）及各种蛋白质组成[29]。

AMPs主要通过影响细胞壁成分的合成、破坏细胞壁结构发挥抗菌作用。具体来说，AMPs可干扰PGN和磷壁酸的合成，破坏细胞壁完整性。脂质Ⅱ是参与PGN合成的重要成分[27]，AMPs可选择性地与脂质Ⅱ结合，抑制细胞壁合成。乳酸链球菌素不仅通过靶向脂质Ⅱ发挥抗菌作用，还募集脂质Ⅱ形成穿过质膜的孔隙。其他靶向脂质Ⅱ的AMPs包括plectasin及tridecaptin A_1等[30—31]。此外，一些AMPs可通过释放自溶素来破坏细菌细胞壁。Pep5及乳酸链球菌素除具有破膜作用外，还能诱导葡萄球菌自溶[5]。AMPs可通过作用于外膜这一革兰氏阴性菌细胞壁特殊成分发挥抗菌作用。在真菌中，AMPs通过抑制真菌细胞壁成分（如葡聚糖、几丁质和糖蛋白）的合成发挥抗真菌作用。BRAUNER等[32]研究显示，psoriasin可与白色念珠菌细胞壁的基本成分β-葡聚糖结合，从而抑制病原体的黏附，并促进黏膜上皮细胞产生IL-8，在对抗白色念珠菌的免疫反应中发挥重要作用。

综上所述，AMPs通过干扰生物合成、释放自溶素、破坏外膜以及抑制细胞壁成分合成等多种机制影响细胞壁，进而发挥抑菌作用。

2.3 作用于细胞内靶标

AMPs不仅能作用于细胞壁和细胞膜，还能通过直接渗透或内吞作用进入细胞[27]。通过靶向细胞核、细胞器及细胞内蛋白质发挥抗菌作用[33—34]。下面简单介绍细胞内靶点及代表性AMPs。

AMPs能与核酸结合，破坏核酸构象，从而抑制DNA、RNA及蛋白质的合成。RAMAMOURTHY等[35]研究发现，KW4是一种含有赖氨酸和色氨酸重复序列的合成肽，可通过与RNA和DNA结合

来抑制细胞功能，从而杀灭白色念珠菌。猪 β 防御素（porcine β defensin，pBD）2 对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌（包括多重耐药菌）表现出高抗菌活性。CHEN 等 [36] 的研究表明，pBD2 杀死大肠埃希菌的主要机制是膜受损后进入细胞质，影响 DNA 转录、翻译。AMPs 还可通过干扰相关酶和效应分子，影响蛋白质的正确折叠、组装。PR-39 是一种从猪肠中分离出来的脯氨酸 / 精氨酸 AMPs，因其具有蛋白水解活性，能降解与 DNA 复制相关的蛋白质，间接抑制 DNA 合成，发挥抑菌作用 [37]。此外，AMPs 能结合核糖体，抑制蛋白质合成 [5]。富含脯氨酸的 AMPs 可与核糖体结合，干扰蛋白质翻译。AMPs 还可抑制核酸和蛋白质合成代谢途径中酶或蛋白质活性。COLLIN 等 [38] 的研究表明，由大肠埃希菌产生的 mccB17 可稳定瞬时 DNA 旋转酶 -DNA 裂解复合物，从而导致 DNA 双链断裂以及 DNA 合成终止。除此以外，AMPs 还可抑制细胞分裂、阻断细胞周期。DI SOMMA 等 [39] 研究发现，欧洲青蛙皮肤分泌的 temporin L 通过与 FtsZ 蛋白（细菌管蛋白同源物）相互作用，破坏大肠埃希菌细胞分裂。

总之，AMPs 不仅可以通过靶向细胞膜、细胞壁，还能通过靶向细胞内的蛋白质、核酸等关键靶点发挥其生物活性，其多样化的作用机制不仅使其成为抗菌药物的重要补充，还为开发新型抗菌药物提供丰富资源。

3 AMPs 的应用

AMPs 因其广谱抗菌特性，在医学、食品和农业等领域具有广阔的应用前景，成为解决抗菌药物耐药问题、提高产品安全性的有力工具。在医学领域，AMPs 有望成为抗菌药物的替代品。AMPs 具有抗感染、抗肿瘤及免疫调节等作用。尤其是在抗菌药物耐药问题日益严重的背景下，抗细菌肽在 AMPs 中占很大一部分，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌及沙门氏菌等常见致病菌有广泛抑制作用 [11,40]。目前，一些 AMPs 已被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于临床治疗。例如：短杆菌肽 D、达托霉素（daptomycin）、万古霉素（vancomycin）、ritavancin、达巴万星（dalbavancin）和特拉万星（telavancin）[41]。其中短杆菌肽 D 是从土壤短芽孢杆菌中提取的一种肽混合物，主要由短杆菌肽 A（80%）、短杆菌肽 B（5%）及短杆菌肽 C（5%）组成，早在 1955 年就被 FDA 批准用于 Neosporin（治疗细菌性结膜炎的三联抗菌药物软膏）的生产。

AMPs 对腺病毒、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、人类乳头状瘤病毒、疱疹病毒、流感病毒、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）及新型冠状病毒等病毒有明显抑制作用。例如，α- 防御素及 β- 防御素均具有抗 HIV 活性，其中 α- 防御素能抑制病毒复制，β- 防御素则通过降低相关辅助受体表达来抑制病毒进入细胞 [42]。AHMED 等 [7] 研究发现，LL37 对多种包膜病毒，包括 HIV、甲型流感病毒及痘苗病毒等均具有抑制作用，其作用机制为破坏病毒膜、抑制 DNA 复制。Keikha 等 [43] 指出，Cathelicidin、防御素和 plectasin 均具有抗 HBV 及抗 HCV 特性。Plectasin 是一种从真菌假黑盘菌提取出来的短肽，能通过抑制 HCV 丝氨酸蛋白酶发挥抗病毒作用。此外，有学者发现，蛙皮抗菌肽 dermaseptin-S9 能与新型冠状病毒刺突蛋白结合，从而发挥抗病毒作用 [44]；此外，一些人工合成肽（EK1、EK1C4 等）对新型冠状病毒亦有抗病毒活性 [45]。

除抗感染作用外，AMPs 的抗肿瘤作用也引起广泛关注。与恶性肿瘤细胞结合后，AMPs 会破坏细胞膜或穿透细胞并攻击线粒体，最终导致细胞凋亡。防御素是一类重要的富含半胱氨酸的 AMPs，是较早被发现的具有抗肿瘤活性的 AMPs 之一，其中 α- 防御素已被证实通过溶膜和细胞凋亡机制以及抑制肿瘤新生血管生长发挥抗肿瘤作用 [46]。此

外，LL37、β- 防御素、马盖宁 2 及其合成衍生物等 AMPs 均有抗肿瘤作用 [22]。

AMPs 在先天免疫系统中发挥重要作用。先天免疫系统能合成、释放小分子 AMPs，以抵御各类病原体的侵袭 [47]。正如前述，AMPs 广泛分布于皮肤、呼吸道及女性生殖道等多种组织中。作为多细胞生物天然防御机制的一部分，AMPs 通过其快速且广谱的抗菌活性及免疫调节功能能有效保护宿主免受感染 [48]。事实上，迄今为止报道的几乎所有生物体都会产生 AMPs，并构成有效、快速和非特异性的第一道防线，抵御入侵病原体 [49]。

AMPs 在免疫系统中发挥各种生物学功能，包括募集细胞、诱导或调节促炎反应、刺激细胞增殖、促进伤口愈合、改变基因表达及杀死肿瘤细胞。SOEHNLEIN 等 [50] 研究发现，人中性粒细胞多肽 1 ～ 3 可增强中性粒细胞肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 及干扰素 -γ 的分泌，从而增强巨噬细胞的吞噬活性。研究显示，防御素能对多种炎症刺激物产生反应，如 TNF-α、IL-1β 及 LPS 等 [51]。通过阻断 LPS 与 LPS 结合蛋白的相互作用，防御素能抑制 Toll 样受体的激活，从而调节免疫反应 [52]。此外，研究表明，β 防御素 2 ～ 4 对 IL-6 及 IL-10 等细胞因子和趋化因子有正向调节作用 [51]。

4 结语

作为天然存在的肽类分子，AMPs 广泛分布于几乎所有生物物种中，构成生物体抵御病原体感染的第一道防线。AMPs 来源广泛，并能作用于细胞膜、细胞壁、细胞核内的 DNA 和蛋白质等多个靶点，如此奠定 AMPs 广谱抗感染的基础。同时，AMPs 复杂的作用机制以及不易产生耐药性的特点，使其具有广阔的应用前景。与传统抗菌药物相比，AMPs 具备多种特点，包括来源多样、抗药性产生缓慢、广谱活性、在组织中蓄积少以及快速杀灭病原体的能力。这些特性使 AMPs 成为抗感染、抗肿瘤以及免疫调节等临床药物开发的热点。

尽管 AMPs 表现出抗感染及免疫调节潜力，但其在临床应用中的发展仍受诸多限制。目前 AMPs 的生产过程复杂且成本高昂，开发更高效、经济的生产工艺成为推动 AMPs 广泛应用的关键问题。同时，AMPs 在体内的稳定性较差，易被蛋白酶降解，从而限制其在临床上的应用。此外，治疗药物的关键特性包括靶向特异性和对宿主其他细胞的低毒性。AMPs 虽然具有广谱抗菌活性，但也有一定的不良反应，尤其是靶向性及细胞毒性作用。故提高 AMPs 在体内的稳定性以及靶向性也是未来研究的重点方向。

为了 AMPs 能在临床获得更好的应用，研究人员正在积极探索不同的策略以克服其不足。例如通过异构化、脂化、糖基化及环化等结构修饰手段提高 AMPs 的稳定性及抗菌活性。此外，还可通过设计合理的递送系统提高 AMPs 的生物利用度和靶向性。纳米递送系统能优化 AMPs 的药代动力学和生物分布，提高安全性和抗菌效果。另外，还可以采用组合治疗策略，将抗菌药物与 AMPs 联合使用，以克服抗菌药物耐药性并提高疗效。未来有望开发出更安全、更有效的 AMPs 以及基于 AMPs 给药系统的细菌感染和恶性肿瘤治疗策略。

参考文献：

[1] HUTCHINGS MI, TRUMAN AW, WILKINSON B. Antibiotics: past, present and future[J]. Curr Opin Microbiol, 2019, 51: 72-80.

[2] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, *et al*. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

[3] XUAN JQ, FENG WG, WANG JY, *et al*. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections[J]. Drug Resist Updat, 2023, 68: 100954.

[4] BOPARAI JK, SHARMA PK. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications[J]. Protein Pept Lett, 2020, 27(1): 4-16.

[5] LI X, ZUO SY, WANG B, *et al*. Antimicrobial mechanisms

and clinical application prospects of antimicrobial peptides[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2675.

[6] LEI J, SUN LC, HUANG SY, *et al*. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 3919-3931.

[7] AHMED A, SIMAN-TOV G, HALL G, *et al*. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections[J]. Viruses, 2019, 11(8): 704.

[8] GANZ T, SELSTED M E, SZKLAREK D, *et al*. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils[J]. J Clin Invest, 1985, 76(4): 1427-1435.

[9] NAGAOKA I, TAMURA H, REICH J. Therapeutic potential of cathelicidin peptide LL-37, an antimicrobial agent, in a murine sepsis model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 5973.

[10] ZHANG Y, LIU SC, LI SM, *et al*. Novel short antimicrobial peptide isolated from *Xenopus laevis* skin[J]. J Pept Sci, 2017, 23(5): 403-409.

[11] HUAN YC, KONG Q, MOU HJ, *et al*. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 582779.

[12] OJO OO, CONLON JM, FLATT PR, *et al*. Frog skin peptides (tigerinin-1R, magainin-AM1, -AM2, CPF-AM1, and PGla-AM1) stimulate secretion of glucagon-like peptide 1(GLP-1) by GLUTag cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(1): 14-18.

[13] INDRIANI S, KARNJANAPRATUM S, NIRMAL NP, *et al*. Amphibian skin and skin secretion: an exotic source of bioactive peptides and its application[J]. Foods, 2023, 12(6): 1282.

[14] BRADY D, GRAPPUTO A, ROMOLI O, *et al*. Insect cecropins, antimicrobial peptides with potential therapeutic applications[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5862.

[15] PANDEY P, KHAN F, KHAN MA, *et al*. An updated review summarizing the anticancer efficacy of melittin from bee venom in several models of human cancers[J]. Nutrients, 2023, 15(14): 3111.

[16] RADY I, SIDDIQUI I A, RADY M, *et al*. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy[J]. Cancer Lett, 2017, 402: 16-31.

[17] WEHBE R, FRANGIEH J, RIMA M, *et al*. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests[J]. Molecules, 2019, 24(16): 2997.

[18] ERKOC P, VON REUMONT BM, LUDDECKE T, *et al*. The pharmacological potential of novel melittin variants from the honeybee and solitary bees against inflammation and cancer[J]. Toxins (Basel), 2022, 14(12): 818.

[19] DABBAGH MOGHADDAM F, AKBARZADEH I, MARZBANKIA E, *et al*. Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: an *in vitro* and *in vivo* evaluation of anti-cancer effect[J]. Cancer Nanotechnol, 2021, 12(1): 14.

[20] LIN TY, WEIBEL DB. Organization and function of anionic phospholipids in bacteria[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(10): 4255-4267.

[21] ZHANG QY, YAN ZB, MENG YM, *et al*. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 48.

[22] BAXTER AA, LAY FT, POON IKH, *et al*. Tumor cell membrane-targeting cationic antimicrobial peptides: novel insights into mechanisms of action and therapeutic prospects[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(20): 3809-3825.

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

[24] ALMARWANI B, PHAMBU N, HAMADA YZ, *et al*. Interactions of an anionic antimicrobial peptide with zinc(Ⅱ): application to bacterial mimetic membranes[J]. Langmuir, 2020, 36(48): 14554-14562.

[25] MILLER A, MATERA-WITKIEWICZ A, MIKOŁAJCZYK A, *et al*. Zn-enhanced asp-rich antimicrobial peptides: *N*-terminal coordination by Zn(Ⅱ) and Cu(Ⅱ), which distinguishes Cu(Ⅱ) binding to different peptides[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6971.

[26] LI SM, HAO LL, BAO WG, *et al*. A novel short anionic antibacterial peptide isolated from the skin of *Xenopus laevis* with broad antibacterial activity and inhibitory activity against breast cancer cell[J]. Arch Microbiol, 2016, 195(5): 473-482.

[27] LUO Y, SONG YZ. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11401.

[28] MALANOVIC N, LOHNER K. Gram-positive bacterial cell envelopes: the impact on the activity of antimicrobial peptides[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(5): 936-946.

[29] GARCIA-RUBIO R, DE OLIVEIRA HC, RIVERA J, *et al*. The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species[J]. Front Microbiol, 2020, 10: 2993.

[30] SCHNEIDER T, KRUSE T, WIMMER R, *et al*. Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor lipid Ⅱ[J]. Science, 2010, 328(5982): 1168-1172.

[31] COCHRANE SA, FINDLAY B, BAKHTIARY A, *et al*. Antimicrobial lipopeptide tridecaptin A_1 selectively binds to Gram-negative lipid Ⅱ[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(41): 11561-11566.

[32] BRAUNER A, ALVENDAL C, CHROMEK M, *et al*. Psoriasin, a novel anti-Candida albicans adhesin[J]. J Mol Med(Berl), 2018, 96(6): 537-545.

[33] GRAF M, WILSON DN. Intracellular antimicrobial peptides targeting the protein synthesis machinery[M]. Singapore: Springer Singapore, 2019: 73-89.

[34] LE CF, FANG CM, SEKARAN SD. Intracellular targeting mechanisms by antimicrobial peptides[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(4): e02340-16.

[35] RAMAMOURTHY G, PARK J, SEO C, *et al*. Antifungal and antibiofilm activities and the mechanism of action of repeating lysine-tryptophan peptides against *Candida albicans*[J]. Microorganisms, 2020, 8(5): 758.

[36] CHEN RB, ZHANG K, ZHANG H, *et al*. Analysis of the antimicrobial mechanism of porcine β defensin 2 against *E. coli* by electron microscopy and differentially expressed genes[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14711.

[37] CARDOSO MH, MENEGUETTI BT, COSTA BO, *et al*. Non-lytic antibacterial peptides that translocate through bacterial membranes to act on intracellular targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4877.

[38] COLLIN F, MAXWELL A. The microbial toxin microcin B17: prospects for the development of new antibacterial agents[J]. J Mol Biol, 2019, 431(18): 3400-3426.

[39] DI SOMMA A, AVITABILE C, CIRILLO A, *et al*. The antimicrobial peptide Temporin L impairs *E. coli* cell division by interacting with FtsZ and the divisome complex[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2020, 1864(7): 129606.

[40] LI CL, ZHU CG, REN B, *et al*. Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Eur J Med Chem, 2019, 183: 111686.

[41] CHEN CH, LU TK. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications[J]. Antibiotics(Basel), 2020, 9(1): 24.

[42] MADANCHI H, SHOUSHTARI M, Kashani HH, *et al*. Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases[J]. New Microbes New Infect, 2019, 34: 100627.

[43] KEIKHA M, KAMALI H, GHAZVINI K, *et al*. Antimicrobial peptides: natural or synthetic defense peptides against HBV and HCV infections[J]. Virusdisease, 2022, 33(4): 445-455.

[44] FAKIH TM. Dermaseptin-based antiviral peptides to prevent COVID-19 through in silico molecular docking studies against SARS-CoV-2 spike protein[J]. Pharm Sci Res, 2020, 7(4): 65–70.

[45] MOHAIDEEN NSMH, VAANI S, HEMALATHA S. Antimicrobial peptides[J]. Current Pharmacology Reports, 2023, 9(6): 433-454.

[46] DESLOUCHES B, DI YP. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 46635-46651.

[47] CIESLIK M, Baginska N, Gorski A, *et al*. Human β-defensin 2 and its postulated role in modulation of the immune response[J]. Cells, 2021, 10(11): 2991.

[48] GANZ T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity[J]. Integr Comp Biol, 2003, 43(2): 300-304.

[49] DE LA FUENTE-NUNEZ C, SILVA ON, LU TK, *et al*. Antimicrobial peptides: role in human disease and potential as immunotherapies[J]. Pharmacol Ther, 2017, 178: 132-140.

[50] SOEHNLEIN O, KAI-LARSEN Y, FRITHIOF R, *et al*. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages[J]. J Clin Invest, 2008, 118(10): 3491-3502.

[51] WINTER J, WENGHOEFER M. Human defensins: potential tools for clinical applications[J]. Polymers, 2012, 4(1): 691-709.

[52] SCOTT MG, VREUGDENHIL ACE, BUURMAN WA, *et al*. Cutting edge: cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide(LPS) to lps binding protein[J]. J Immunol, 2000, 164(2): 549-553.

(编辑：王 佳)