



海洋动物新型抗菌肽高效抗临床耐药菌感染的研究进展

王克坚^{1,2,3*}, 陈芳奕^{1,3*}, 白玉麒¹, 王晓飞¹, 张伟宾^{1,3}, 张畅¹, 彭会^{1,3}

1. 厦门大学海洋与地球学院, 厦门 361102

2. 海洋生物地球化学全国重点实验室(厦门大学), 厦门 361102

3. 鹭江创新实验室海洋生物抗菌肽产业研究院, 厦门 361102

* 联系人, E-mail: chenfangyi@xmu.edu.cn; wkjian@xmu.edu.cn

2025-08-31 收稿, 2025-12-24 修回, 2026-01-29 接受, 2026-02-11 网络版发表

国家自然科学基金(U1205123)、国家自然科学基金青年科学基金(41806162)、福建省海洋经济发展补助资金(FJHJF-L-2019-1)、福建省海洋生物抗菌肽技术重大研发项目(2014N2004)、中国博士后科学基金(2025M770855)、国家资助博士后研究人员计划(GZC20250580, GZC20250598)和鹭江创新实验室自主部署科技项目(25FV0CLZ09)资助

摘要 病原菌耐药性问题严重影响着全球人类健康, 寻找抗生素的有效替代品已迫在眉睫. 本课题组自2001年以来一直致力于海洋生物新型抗菌肽的研究与利用工作, 发现并鉴定了百余种新型抗菌肽, 其中筛选确定了多种体外高效抗临床分离多重耐药菌的抗菌肽, 并通过多种小鼠耐药菌感染模型证明了4种海洋动物新型抗菌肽在体内的显著抗感染作用. 本文将简要总结这些源于海洋的新型抗菌肽的发现、筛选、体内活性评价及作用机制等诸方面研究成果, 为探索其在临床上抗耐药菌感染的应用提供科学依据, 并为研发可替代抗生素的有效药物提供理论依据和技术支撑.

关键词 海洋动物抗菌肽, 抗多重耐药菌, 体外抗菌, 体内抗感染, 抗菌机制

抗菌药物的滥用加剧全球耐药性病原菌的蔓延, 严重威胁人类健康. 世界卫生组织(WHO)预测, 若无有效遏制措施, 到2050年, 因耐药性病原菌感染导致的死亡预计达到每年约1000万人, 将超过癌症^[1]. 在众多耐药性病原体中, ESKAPE六大菌群——屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)以及肠杆菌(*Enterobacter* spp.), 因其在临床多重耐药性感染中的高致病性与高传播性, 被WHO列为全球最紧迫且亟需研发新药予以应对的病原体类群^[2-4]. 这些病原菌可引发呼吸道、泌尿道、创伤、血液循环系统等多种部位感染, 并通过产生 β -内酰胺酶、靶点突变、激活主动外排系统以及形成生物膜等机制, 逃逸现有抗生素的杀伤作用^[5].

同样, 耐药真菌感染也日益成为医疗系统中不容忽视的威胁, 包括白色念珠菌(*Candida albicans*)、耳念珠菌(*Candida auris*)和隐球菌(*Cryptococcus* spp.)在内的致病性真菌, 易在免疫缺陷宿主中引发系统性侵袭感染, 其对氟康唑、伏立康唑、两性霉素B等传统抗真菌药物的耐药性持续升高, 加剧了治疗难度并导致患者死亡率攀升^[6]. 在此背景下, 亟需研发作用机制新颖且不易诱发耐药性的新型抗真菌感染药物.

抗生素自发明以来, 挽救了无数病人的生命, 为人类健康作出了巨大的贡献. 然而, 长期使用抗生素也带来了严重的副作用, 即耐药性病原菌可对几乎所有的抗生素产生不同程度的耐受. 细菌可通过快速变异、水平基因转移等方式迅速获得耐药性, 致使现有抗生素在临床应用中出现药效减弱或失效的困境. 抗菌肽是生物体中与生俱来的先天性免疫因子, 是免疫系统

引用格式: 王克坚, 陈芳奕, 白玉麒, 等. 海洋动物新型抗菌肽高效抗临床耐药菌感染的研究进展. 科学通报

Wang K-J, Chen F, Bai Y, et al. Recent advances in novel antimicrobial peptides from marine animals against clinically relevant drug-resistant bacteria (in Chinese). Chin Sci Bull, doi: [10.1360/CSB-2025-5460](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5460)

防御外来病原微生物的重要组成部分,其广谱抗菌活性、不同于抗生素较为单一的靶点作用机制、具有不易诱导细菌产生耐药性以及免疫调节等优势,已然成为抗耐药菌感染研究的重要候选药物^[7-9].

海洋动物生活在复杂的海洋环境中,逐渐进化出对极端生态环境的适应能力,与之相随的也产生了对外界环境、外界病原微生物的多类型生物活性物质,抗菌肽是其中独特的抗菌活性物质之一,鱼类、甲壳类、软体动物、棘皮动物等均为新型抗菌肽的重要来源.

本课题组自2001年以来,一直致力于海洋动物新型抗菌肽的研究与利用工作,寻找抑杀菌效果好可应用于动物和人类健康的新型抗菌肽,以替代抗生素或减少抗生素引发的耐药性危机.在前期研究中,基于福建医科大学第二附属医院(三甲医院)临床新分离的111株耐药性病原菌株,我们系统评估了多种源于海洋动物的新型抗菌肽抗菌效果,发现其中31种抗菌肽对ES-KAPE菌株具有显著抑制作用.进一步,构建了多种耐药性细菌感染的动物模型,其中4种海洋动物抗菌肽靶向不同病原菌的活体感染实验表明,均能显著降低相应感染组织中的菌载量、缓解炎症反应及组织病变,并抑制促炎因子表达,显示出较强的体内外抗感染作用.此外,对其中5种抗菌肽进行的50~150天耐药性诱导实验结果显示,受试细菌和真菌未表现出耐药性增长趋势;而多种对照组抗生素则表现出显著的耐药性

增长.这些成果为抗临床耐药菌感染研究提供了重要的科学依据,并有望作为替代抗生素的新型药物开发应用.

1 海洋动物新型抗菌肽的发现与活性鉴定

基于高通量组学、分子生物学及动物感染模型等方法,本课题组建立了从基因资源挖掘—活性筛选—作用机制解析—体内感染验证的系统研究体系.研究对象涉及海水养殖虾蟹类、经济鱼类等多个种类,通过多个抗菌肽的研究成果积累,建立了海洋动物新型抗菌肽资源库,其中筛选确定了高效抗耐药性细菌及真菌的多种抗菌肽,并进行了抗临床新分离病原菌株的感染实验,取得了系列成果.以下分别概述本课题组在青蟹源和鱼源抗菌肽方面的代表性研究进展.具体的抗菌肽名称、物种、主要来源及活性情况如表1所示.

1.1 青蟹源抗菌肽

基于拟穴青蟹(*Scylla paramamosain*)基因组、转录组等数据库,我们鉴定出多种对耐药ESKAPE病原菌和常见致病性真菌具有较强抑制活性的新型抗菌肽.这些肽类分子不仅具备显著的抗菌活性(MIC),同时表现快速杀菌、良好的稳定性以及低细胞毒性等优势特征(表2).

对于治疗ESKAPE病原菌,部分抗菌肽表现显著抗

表1 本课题组近年来发现并命名的海洋动物新型抗菌肽

Table 1 Novel AMPs identified in marine animals by our research group in recent years

名称	物种	主要来源	活性 ^{a)}	参考 ^{b)}
Spasin ₁₄₁₋₁₆₅	拟穴青蟹	全组织	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[10] , P
Scyreptin ₁₋₃₀	拟穴青蟹	卵巢、精巢	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[11] , P
Sparamosin ₂₆₋₅₄	拟穴青蟹	精巢	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[12] , P
Sp-NPFin	拟穴青蟹	前输精管、精囊	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[13] , P
Spgillcin ₁₇₇₋₁₈₉	拟穴青蟹	鳃	G ⁺ , G ⁻ ,	L ^[14] , P
Sp-LECCin	拟穴青蟹	睾丸、肌肉	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[15] , P
Spampcin ₅₆₋₈₆	拟穴青蟹	鳃、卵巢	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[16] , P
Scyampcin ₄₄₋₆₃	拟穴青蟹	生殖道	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[17] , P
Scymicrosin ₇₋₂₆	拟穴青蟹	卵巢	G ⁺ , G ⁻	L ^[18] , P
Bolespleenin ₃₃₄₋₃₄₇	大弹涂鱼	头肾	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[19] , P
AS-hepc ₃₄₈₋₅₆	黑鲷	肝脏	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[20] , P
AS-hepc ₃₄₁₋₇₁	黑鲷	肝脏	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[20] , P
LJ-hep ₂₆₆₋₈₆	花鲈	肝脏	G ⁺ , G ⁻	L ^[21] , P
Larimicin ₇₈₋₁₀₂	大黄鱼	全组织	G ⁺ , G ⁻ , F	L ^[22] , P

a) G⁺表示革兰氏阳性细菌, G⁻表示革兰氏阴性细菌, F表示真菌; b) L表示来源于课题组发表的论文, P表示来源于课题组的公开专利

表2 本课题组研究的抗耐药菌抗菌肽的抗菌活性与稳定性特征

Table 2 Antimicrobial activity and stability characteristics of antimicrobial peptides studied by our research group against drug-resistant bacteria

名称	耐药菌抑制活性	代表性耐药菌(MIC)	杀灭效率(min)	稳定性
Spasin ₁₄₁₋₁₆₅	是	粪肠球菌(<1.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	金黄色葡萄球菌(90)	耐热; 耐阳离子
Scyreptin ₁₋₃₀	是	铜绿假单胞菌(24 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	铜绿假单胞菌(15)	耐热; 耐阳离子
Sparamol/Losin ₂₆₋₅₄	是	新型隐球菌(6~12 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	新型隐球菌(120)	耐热; 耐阳离子
Sp-NPFin	是	鲍曼不动杆菌(<3 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	金黄色葡萄球菌(30)	耐热; 耐阳离子
Spgillicin ₁₇₇₋₁₈₉	是	金黄色葡萄球菌(6~12 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	金黄色葡萄球菌(45)	耐热; 耐阳离子
Spampcin ₅₆₋₈₆	是	金黄色葡萄球菌(3 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	铜绿假单胞菌(45)	耐热; 耐阳离子
Sp-LECin	是	粪肠球菌(3~6 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	鲍曼不动杆菌(45)	耐热; 耐阳离子
Bolespleenin ₃₃₄₋₃₄₇	是	金黄色葡萄球菌(3~6 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	金黄色葡萄球菌(30)	耐热; 耐阳离子
AS-hepc ₃₄₈₋₅₆	是	铜绿假单胞菌(8 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	铜绿假单胞菌(60)	耐热; 耐阳离子
LJ-hep ₂₆₆₋₈₆	是	大肠杆菌(3~6 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	大肠杆菌(120)	耐热
Larimicin ₇₈₋₁₀₂	ND	鲍曼不动杆菌(6~12 $\mu\text{mol L}^{-1}$)	ND	耐热; 耐阳离子

性。Spasin₁₄₁₋₁₆₅对金黄色葡萄球菌(MIC<48 $\mu\text{mol L}^{-1}$)和鲍曼不动杆菌(MIC<24 $\mu\text{mol L}^{-1}$)均具有较强的杀灭作用,而对耐药粪肠球菌的MIC则低于1.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ [10]。Scyreptin₁₋₃₀对鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的MIC值分别低于3和6 $\mu\text{mol L}^{-1}$,并在15 min内实现99.9%的快速杀灭[11]。Spgillicin₁₇₇₋₁₈₉对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的MIC分别为12和24 $\mu\text{mol L}^{-1}$,可在45和120 min内实现99.9%杀菌率,并显著抑制生物膜形成[14]。Spampcin₅₆₋₈₆对部分ESKAPE菌株的MIC低至3 $\mu\text{mol L}^{-1}$,并能在6 min内清除99.9%的细菌,是杀菌速率较高的青蟹源抗菌肽之一。同时具有显著的抗生物膜活性在12 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制并清除铜绿假单胞菌的生物膜,显示出抗生物膜感染的应用潜力[16]。抗菌肽Sp-LECin对多重耐药金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌也具有较强活性,其MIC值介于3~48 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 之间,并在45 min内实现对鲍曼不动杆菌的高效杀灭[15]。此外,Sp-NPFin对多种临床耐药菌如鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌均表现出强抑制活性(MIC≤6 $\mu\text{mol L}^{-1}$)[13]。在抗真菌方面,青蟹抗菌肽对新型隐球菌表现显著抑制效果。Sparamosin₂₆₋₅₄对新型隐球菌的MIC低于12 $\mu\text{mol L}^{-1}$,可在10 min内杀灭99%的菌体,并具备破坏细胞膜和诱导凋亡等多重杀菌机制[12]。所有这些抗菌肽在有效抑菌浓度下均未发现对哺乳动物细胞(如HEK-293T、RAW 264.7、HaCaT、AML12、L02及NIH-3T3等细胞系)及青蟹血细胞的毒性作用,表明其具有良好的生物相容性和潜在的临床应用价值。

近年来,国内外学者也相继鉴定多种青蟹源新型抗菌肽,但其抗菌谱相对较窄。Spgly-AMP₂₆₋₆₂在血细

胞中高表达,Spgly-AMP₂₆₋₆₂能够在12 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制金黄色葡萄球菌生长,在96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制大肠杆菌生长,在48 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制副溶血弧菌生长,具有良好的热稳定性[23]。arasin-likeSp和GRPSp也主要在血细胞中高表达,arasin-likeSp能够在12.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效杀灭浅绿气球菌,在3.125 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效杀灭哈维氏弧菌,GRPSp则只对部分革兰氏阳性菌具有抑制活性,在12.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制浅绿气球菌生长,在25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 浓度下有效抑制藤黄微球菌生长[24]。

1.2 鱼源抗菌肽

从多种经济养殖鱼类中发现的新型抗菌肽同样具有强效抗ESKAPE病原菌活性。如,Piscidin 1是一种来自杂交条纹鲈(*Morone saxatilis*×*M. chrysops*)的抗菌肽,由22个氨基酸残基组成。对多重耐药革兰氏阴性病原体具有广谱杀菌活性,MIC范围在2~64 $\mu\text{g mL}^{-1}$,在浓度为8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 条件下处理大肠杆菌E157共孵1 h,细菌数量减少 10^7 倍,在亚抑制浓度的piscidin 1存在下对大肠杆菌ATCC25922进行连续传代培养,观察到30天内MIC值并未显著增加。在100℃、pH 1~9范围以及反复冻融1 h后仍保持活性,表现出良好的热稳定性和pH耐受性[25]。从大西洋鳕鱼(*Gadus morhua*)中分离获得的cathelicidin其成熟肽是一种由67个氨基酸残基组成的阳离子肽,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均表现出中等抗菌活性(MIC为510 $\mu\text{mol L}^{-1}$),对白色念珠菌表现出更强的抗真菌活性(MIC为2.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$)[26]。来自香鱼(*Plecoglossus altivelis*)的抗菌肽aCATH对嗜水气

单胞菌有较好的抗菌活性,其最MIC为 $1.56\ \mu\text{g mL}^{-1}$,对哈维氏弧菌、溶藻弧菌、铜绿假单胞菌也有较好的抗菌活性MIC低于 $12.5\ \mu\text{g mL}^{-1}$ [27]。

近些年来本课题组也发现并鉴定出一些新型抗菌肽(表2),如源于黑鲷的九肽AS-hepc3₄₈₋₅₆对铜绿假单胞菌(包括临床耐药株)的杀菌浓度低至 $8\ \mu\text{mol L}^{-1}$,60 min内实现高效杀菌,并在小鼠肺部感染模型中表现出良好的治疗潜力;其前体肽AS-hepc3₄₁₋₇₁也具备广谱抗耐药菌活性;源自鲈鱼的LJ-hep2₆₆₋₈₆对同一菌种的MIC为 $6\sim 12\ \mu\text{mol L}^{-1}$,杀灭时间为120 min [20];大黄鱼新型抗菌肽Larimicin₇₈₋₁₀₂对鲍曼不动杆菌的MIC为 $6\sim 12\ \mu\text{mol L}^{-1}$ 。从大弹涂鱼中分离获得的Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇对鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌(含临床耐药株)的最小杀菌浓度MBC低于 $3\ \mu\text{mol L}^{-1}$,显示出强效杀菌能力。上述鱼源抗菌肽均表现出良好的热稳定性,经 100°C 处理30 min后活性未见下降,且均无细胞毒性或溶血活性,显示出良好的生物相容性与潜在临床应用价值 [19]。

综上所述,青蟹源与鱼源抗菌肽不仅具备高效、快速杀灭ESKAPE耐药菌的能力,还表现出良好的稳定性与生物安全性,是一类极具开发前景的抗生素替代候选分子。海洋动物抗菌肽作为一种新型抗耐药微生物制剂,在应对ESKAPE相关感染和真菌感染方面展示出广阔的发展前景。

2 抗菌肽抗临床耐药菌的作用机制

抗菌肽作为先天性免疫系统的重要组成部分,在抗临床耐药菌感染方面展现出独特优势。它们大多具有两亲性特性,能够通过静电作用选择性识别病原体表面的带负电分子,并进一步破坏细胞膜或干扰关键的生理代谢途径 [28]。从序列特征角度来看,抗菌肽普遍链长较短(10~50个氨基酸)、富含碱性氨基酸(包括Arg、Lys、His)及疏水性氨基酸(Leu、Ile、Val、Phe、Trp等)特性。这种氨基酸偏好性及分布情况共同赋予了其 α -螺旋、 β -折叠或环状等多样二级结构,构成膜作用的结构基础 [29,30]。甲壳类抗菌肽多含多个半胱氨酸残基形成二硫键,而鱼类hepcidin类肽则具有保守的Cys配对模式以维持构象稳定 [31,32]。部分肽还包含特征性短基序(如Gly-Gly-X、Arg-Leu),在膜结合和插入过程中发挥重要作用。因此,其作用靶点主要是细菌外膜或质膜等基本结构,不易因单一靶点突变而产生耐药性。值得注意的是,抗菌肽不仅对细菌具有强效的杀伤作

用,也能作用于真菌,表明其在广谱抗感染治疗中的潜力。

2.1 抗细菌机制

抗菌肽对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的杀伤机制虽有共性,但同时受到细胞包膜结构差异的影响。首先,抗菌肽能够依靠其阳离子特性与细菌表面的阴离子组分发生强烈的静电相互作用 [33],对于革兰氏阴性菌而言,外膜中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)富含带负电的磷酸基团,尤其是Lipid A和核心多糖部分,成为抗菌肽结合的重要“引力场”,在与LPS的相互作用过程中,抗菌肽通过其带正电的赖氨酸、精氨酸残基与Lipid A和核心多糖中的磷酸基团形成强烈的静电络合,同时其疏水区段可插入LPS的脂质尾部,使LPS分子间的 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 桥键被取代,从而破坏外膜的稳定性 [34]。此过程不仅削弱了细菌外膜的完整性和通透屏障功能,还有效中和LPS的内毒素活性,抑制其与宿主TLR4-MD2复合物结合,进而阻断下游NF- κ B信号通路的过度激活。这种“结构剥离+信号中断”的双重作用,使抗菌肽既能直接增强杀菌效应,又能显著减轻LPS诱导的宿主炎症反应 [35];例如,来鱼源抗菌肽epinecidin-1、蛙皮素magainin-2以及天蚕素cecropin A均能与LPS结合并中和其毒性,从而增强对革兰氏阴性菌如*E. coli*、*P. aeruginosa*的杀伤活性 [36-38];而人源cathelicidin LL-37作为最经典的LPS中和肽,其结合Lipid A的能力也已被广泛证明 [39]。而在革兰氏阳性菌中,细胞壁中的壁磷壁酸(wall teichoic acid, WTA)和膜磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)同样因其多阴离子特征而成为抗菌肽的主要靶点。这种初始吸附不仅为后续膜插入创造条件,同时也是抗菌肽选择性的重要基础。例如,蜂毒肽melittin和天蚕素cecropin等肽类均被证实可与WTA/LTA结合,从而提高对金黄色葡萄球菌和链球菌等阳性菌的膜破坏能力 [40]。

在穿透细胞壁到达质膜的过程中,革兰氏阴性和阳性菌的结构差异决定了阻碍程度的不同(图1)。革兰氏阴性菌的外膜是抗菌肽作用的首要屏障,虽然其负电特性吸引抗菌肽,但也可能将其“滞留”在外层,从而降低到达内膜的效率。穿过外膜之后,革兰氏阴性菌的肽聚糖层厚度仅约7~8 nm,相对薄且多孔,对小分子肽构成的阻力有限 [41]。相比之下,革兰氏阳性菌没有外膜阻挡,但其肽聚糖层明显更厚,可达40~80 nm [42];虽然肽聚糖本身电中性且具多孔性,对抗菌肽的扩散阻力

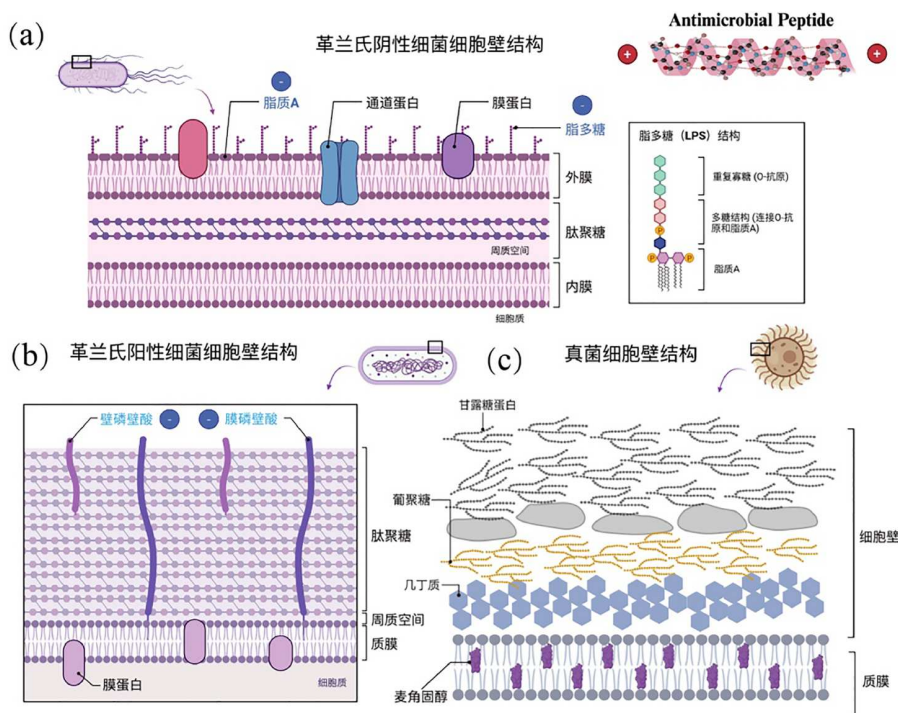


图1 病原包膜结构示意图. (a) 革兰氏阴性菌包膜结构; (b) 革兰氏阳性菌包膜结构; (c) 真菌包膜结构

Figure 1 Schematic illustration of pathogen cell envelope structures. (a) Cell envelope structure of Gram-negative bacteria; (b) cell envelope structure of Gram-positive bacteria; (c) cell envelope structure of fungi

有限, 但LTA/WTa的存在能够通过“海绵效应”富集或滞留抗菌肽, 导致其在质膜附近的有效浓度下降. 此外, 阳性菌还可通过修饰LTA/WTa上的磷酸基团(如D-丙氨酰化)减少负电荷, 从而降低抗菌肽的亲水性, 增强耐受性^[43].

当抗菌肽成功抵达质膜后, 其两亲性结构促进其插入细胞膜疏水核心, 并在达到一定膜覆盖阈值后造成膜去极化、渗漏甚至裂解, 最终导致细胞死亡^[44]. 值得强调的是, 与真核细胞相比细菌质膜中缺乏胆固醇, 且富含大量阴性磷脂(如PG、心磷脂)和两性磷脂(如PE), 这使其在物理化学性质上更容易受到抗菌肽的扰动^[45].

结合本课题组的研究(图2), 我们发现多种新型抗菌肽在抗细菌感染中具有突出的作用模式. 例如, Spasin₁₄₁₋₁₆₅和Scycin₆₂₋₈₅能够中和革兰氏阴性菌外膜的LPS, 显著抑制促炎细胞因子的产生, 减少炎症损伤^[10]. Scyreptin₁₋₃₀在小鼠伤口感染模型中表现出强大的体内抗感染活性, 在感染后第17天实现了完全愈合, 愈合率高于阿米卡星和亚胺培南, 且细菌载量显著下降^[11]. Scymicrosin₇₋₂₆联合水凝胶应用于MRSA感染的小鼠伤

口, 第9天菌载量降低约85%, 伤口愈合效果与万古霉素相当^[18]. Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇在浅表MRSA感染模型中同样展现了优于万古霉素的疗效, 第8天伤口即完全愈合, 且细菌载量显著下降^[19]. 此外, 在鱼类感染模型中, Larimicin₇₈₋₁₀₂通过调控宿主免疫反应(上调抑炎因子IL4和IL10, 同时抑制TNF- α 和IL-1 β 的表达), 显著提高了大黄的存活率^[22]. 这些结果显示, 抗菌肽不仅能够直接破坏细菌膜, 还通过免疫调节和炎症控制发挥多重抗感染作用.

2.2 抗真菌机制

真菌的细胞壁和质膜结构赋予其对外界环境更强的抵御能力, 使得抗菌肽在作用过程中面临比细菌更大的挑战(图1). 细胞壁由几丁质、 β -葡聚糖、甘露聚糖及糖蛋白构成, 形成多层次的网状屏障, 不仅阻碍了抗菌肽的扩散, 也可能与其发生非特异性结合, 从而降低实际到达质膜的有效浓度^[46]. 尽管如此, 抗菌肽仍能通过其阳离子与两亲性特征与细胞壁组分相互作用, 提高细胞壁通透性, 为进一步靶向质膜创造条件. 值得注意的是, 除非特异性扰动细胞壁外, 部分抗菌肽还能

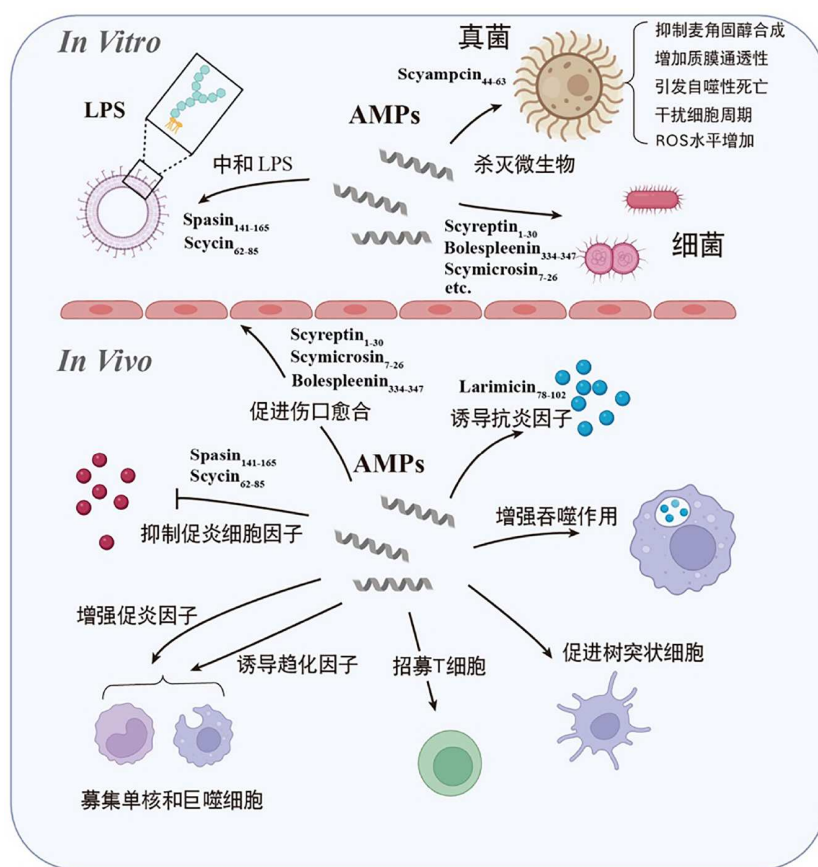


图2 本课题组发现的抗菌肽体内外抗微生物模式示意图

Figure 2 Schematic overview of the *in vitro* and *in vivo* antimicrobial modes of action of AMPs discovered by our group

够直接靶向细胞壁的关键结构成分, 包括几丁质、 β -葡聚糖和甘露聚糖, 从而发挥更具选择性的抗真菌活性。

在细胞壁靶点方面, 一些抗菌肽可通过抑制几丁质的合成或破坏其构象稳定性, 使细胞壁骨架变得脆弱。经典代表如Nikkomycin Z, 可通过竞争性抑制几丁质合成酶, 导致真菌细胞壁结构松散, 抗渗透压能力显著下降^[47]。另一方面, β -葡聚糖是细胞壁最主要的结构骨架, 其抑制也会严重损害真菌的机械稳定性。抗真菌多肽(如Caspofungin、Micafungin)通过抑制 β -葡聚糖合酶发挥高度特异性的抗真菌作用, 被认为是真菌细胞壁靶向药物的典范^[48,49]。此外, Pneumocandin和Papula-candin等天然肽类也可作用于葡聚糖结构, 破坏细胞壁的整体稳定性^[50]。甘露聚糖作为细胞壁最外层结构, 与真菌黏附、致病力及免疫逃逸密切相关。Pradimicin A和Benanomycin A可特异性识别甘露糖残基, 并依赖 Ca^{2+} 形成稳定复合物, 进而破坏细胞壁表层的甘露聚

糖排列, 是目前最典型的甘露聚糖靶向肽类^[51]。部分人源抗菌肽如Histatin-5与LL-37也可通过与甘露聚糖富集区域的受体蛋白结合, 促进肽分子进入胞内, 从而增强抗真菌活性^[52]。

在真菌质膜中, 麦角固醇(ergosterol)是决定抗菌肽作用效应的关键因素之一^[53]。与哺乳动物质膜中的胆固醇类似, 麦角固醇能够增强膜的刚性与有序性, 从而在一定程度上抵御抗菌肽的插入和破坏^[54]。这一特性解释了真菌相较于细菌普遍表现出更高的抗肽耐受性。然而, 大量研究表明, 抗菌肽对含有甾醇的膜仍然能够发挥作用, 且其效力与甾醇的分布和膜相行为密切相关^[55]。麦角固醇主要集中于质膜的有序域(liquid-ordered domains), 这些区域相对更难被肽类破坏, 但膜中仍存在一定比例的无序域(liquid-disordered domains), 在这些区域抗菌肽更容易结合和插入。一些抗菌肽通过优先靶向无序域, 诱导膜结构的重新排列, 进而间接削弱麦角固醇的稳定化作用^[56]。因此, 真菌麦角

固醇并非对所有抗菌肽都具有单一的抑制效应。一些抗菌肽在与麦角固醇相互作用后, 不仅不会失活, 反而因膜微环境变化而获得更强的插入能力和成孔效应^[53,56]。例如, 人工设计的抗真菌肽VG16KRKP的作用活性依赖麦角固醇, 其对缺乏麦角固醇的真菌(*Pythium insidiosum*)失去抑制活性^[56]。这说明麦角固醇既是抵御因子, 也可能成为部分抗菌肽利用的“突破口”。

3 抗菌肽不易产生耐药性且对临床耐药菌的长期耐药具有显著抑制作用

表3汇总了课题组发现的海洋动物新型抗菌肽与临床上常用的8种抗生素处理后受试菌株的耐药性变化情况, 可以看到一个趋势, 即传统的抗生素药物在长期传代过程中MIC快速上升、表现出显著的耐药表型, 而多数代表性抗菌肽在相同或更长观察窗内仅出现不超过1~3倍的MIC轻微波动, 且未形成可判定的稳定耐药性。这一“低耐药生成倾向”与抗菌肽的主要作用靶位(膜/包膜)高度相关, 即抗菌肽依靠阳离子-阴离子电性识别和两性性驱动的膜相结合, 达到一定表面覆盖阈值后触发去极化、渗漏的膜破坏现象; 该类“理化破坏”不依赖单一蛋白靶点, 因而难以通过点突变或单条

代谢通路改变而被迅速规避。同时, 部分抗菌肽兼具抑生物膜、免疫调节与胞内多靶点干预等协同效应, 进一步阻抑了病原体获得稳定耐药的可能性。

从传统抗生素药物与抗菌肽的两组结果比较可以更直观地看出这一差异。抗生素方面, 长期传代常见大幅MIC升高, 如针对铜绿假单胞菌的氟喹诺酮类与碳青霉烯在150天传代后可出现 $\geq 10^3$ 倍的升幅; 利福平对金黄色葡萄球菌在50天内亦可出现 $>10^3 \sim 10^4$ 倍的上调; 氨基糖苷类针对不动杆菌在60天亦可达 $>10^3$ 倍量级。也存在个别升幅较小的药物(如万古霉素、多黏菌素B在相应体系中的升幅仅2~4倍), 但整体趋势仍显示出传统药物在长期强选择压下更易诱导病原菌产生普遍较高的耐药性。显著不同的是, 表2所列多种本课题组来源的Spgillcin₁₇₇₋₁₈₉、Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇、AS-hepc3₄₈₋₅₆等抗菌肽, 以及临床研究较多的人源LL-37, 在50~150天的长期胁迫下, 针对重要耐药菌株(MRSA、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等)和致病性真菌(如新型隐球菌)均未观察到显著耐药的产生, MIC变化多在1~3倍内^[14,19,20], 其中Spgillcin₁₇₇₋₁₈₉在金黄色葡萄球菌与铜绿假单胞菌体系中50天几乎无变化, AS-hepc3₄₈₋₅₆在150天时也仅3倍波动^[14]。对真菌而言, Scyampcin₄₄₋₆₃与

表 3 海洋动物新型抗菌肽与临床常用抗生素诱导产生长期耐药性的结果评价

Table 3 Evaluation of long-term resistance development induced by novel AMPs from marine animals versus commonly used clinical antibiotics

名称	靶标菌株	初始MIC	最终MIC	传代周期(天/轮数)	MIC倍数变化	是否出现耐药性	文献/专利(L) ^{a)}
抗生素对照		μg					
庆大霉素	鲍曼不动杆菌	2.5	3800	60	1520	是	L ^[19]
环丙沙星	铜绿假单胞菌	0.17	174.01	150	1024	是	L ^[20]
美罗培南	铜绿假单胞菌	0.29	292.56	150	1024	是	L ^[20]
利福平	金黄色葡萄球菌	0.03	1024	50	>4096	是	L ^[14]
万古霉素	金黄色葡萄球菌	0.25	1	50	4	否	L ^[14]
头孢他啶	铜绿假单胞菌	2	128	50	64	否	L ^[14]
多黏菌素B	铜绿假单胞菌	4	8	50	2	否	L ^[14]
氟康唑	新型隐球菌	4	256	90	64	是	—
抗菌肽		$\mu\text{mol/L}$					
LL-37	金黄色葡萄球菌	12	24	50	2	否	L ^[14]
LL-37	铜绿假单胞菌	12	12	50	1	否	L ^[14]
Spgillcin ₁₇₇₋₁₈₉	金黄色葡萄球菌	12	12	50	1	否	L ^[14]
Spgillcin ₁₇₇₋₁₈₉	铜绿假单胞菌	24	24	50	1	否	L ^[14]
Spampcin ₅₆₋₈₆	新型隐球菌	3	3	90	1	否	—
Sparamosin ₂₆₋₅₄	新型隐球菌	12	24	90	2	否	—
Bolespleenin ₃₃₄₋₃₄₇	鲍曼不动杆菌	6	12	60	2	否	L ^[19]
AS-hepc3 ₄₈₋₅₆	铜绿假单胞菌	8	24	150	3	否	L ^[20]

a) L代表课题组已发表的文章

Sparamosin₂₆₋₅₄在90天内分别呈1倍与2倍的轻微变动而未达耐药判定阈值^[12,17]。值得注意的是,对测试的细菌和真菌菌株,所有新型抗菌肽都表现出一致的低耐药测试结果,即抗菌活性仅微量变动,无明显耐药性产生,呈现“低升幅—无耐药”,表明源于海洋动物的新型抗菌肽对耐药性细菌、真菌的抗菌活性也是广谱的。

抗生素与抗菌肽表现的这种差异机制,可从“选择压力—可塑性路径—适应代价”三方面综合理解。其一,抗菌肽的首要靶位是包膜,革兰氏阴性菌的外膜LPS虽能“吸附”肽分子,但要获得稳定耐药,多涉及脂质A/核心多糖修饰、外排系统上调与膜脂组学重排的组合改变;革兰氏阳性菌常见的WTA/LTA D-丙氨酰化、mprF介导的溶酶体磷脂赖氨酰化、膜脂饱和度与厚度调整等,虽可短期提升耐受,却需付出自身的生理代价(通透性、代谢与致病力平衡);而真菌,细胞壁(几丁质/ β -葡聚糖/甘露蛋白)与富麦角固醇质膜双重屏障为抗菌肽设限,但要形成稳定耐药通常需要壁层重塑与甾醇代谢通路联动改变(例如调节麦角固醇合成/膜相行为),这同样牵动广泛生理网络,难以在维持致病力的同时长期固化。其二,多数抗菌肽具多位点/多阶段作用特征(破膜+抑制生物膜+ROS/代谢干扰+免疫调节),使病原体难以通过单一突变或一条外排/修饰通路“全局脱靶”。其三,抗菌肽在体内模型(皮肤创伤、肺部感染、阴道炎等)中与宿主免疫/屏障修复的协同,缩短了可供病原体“试错适应”的时间窗,降低了耐药固定的几率。上述可能的机制与表3中体现的长期传代结果在定性上可相互印证。

需要指出的是,“低耐药生成倾向”并不等于“绝无适应”。国内外研究提示,细菌可通过膜电荷上调、外排泵活化、蛋白酶分泌增强和生物膜增厚等方式获得“耐受/耐药前状态”^[57];真菌也可能通过细胞壁重塑与膜甾醇微域重排来提升短期耐受^[58]。因此,在迈向临床的过程中,应以“设计—用药—监测”一体化策略继续压低耐药风险:结构工程上优先选择对LPS/LTA亲和力高、膜插入能强且具抗生物膜活性的序列,并通过端基修饰、D-氨基酸替换、环化与递送系统(如水凝胶/纳米载体)提升稳定性与暴露时间;用药策略上鼓励与抗生素/唑类药物的机制互补式联合(例如抑制麦角固醇合成以削弱真菌膜刚性,从而放大抗菌肽的破膜效应),在感染灶实施局部高效递送以快速越过“覆盖阈值”;监测上实行长期MIC走向、耐受亚群与生物膜敏感性三重监控,必要时伴随脂质组学检测,以早期识

别膜层级的适应性变化并动态调整治疗方案。总之,国内外已有研究与本团队获得的数据表明,在50~150天的强选择压长期传代框架下,抗菌肽对临床高威胁耐药菌与致病性真菌显示出显著低于传统药物的耐药生成倾向,提示其具备良好的长期用药可持续性与临床转化潜力。

4 抗菌肽体内抗耐药菌感染的效果评价

针对临床高威胁耐药菌,本课题组建立了多类型动物感染模型,包括肺部感染、皮肤创伤感染等,系统评估了多种海洋动物抗菌肽(marine animal-derived AMPs)的体内抗感染效果。结果显示,这些抗菌肽不仅在体内可显著抑制病原生长、降低菌载量,还可调节宿主炎症反应、促进组织修复,并在与传统抗生素或生物材料联合应用时表现出协同增效作用。

4.1 抗多重耐药铜绿假单胞菌的感染

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是一种机会性革兰氏阴性致病菌,可导致伤口、眼部及呼吸系统感染,尤其是在免疫功能低下的患者或重症监护个体中危害更为显著。该菌感染的治疗面临严峻挑战,其耐药机制包括外膜通透性极低(较大肠杆菌低约12~100倍)、发达的外排系统(特别是抗性-结瘤-细胞分裂(RND)系统)以及对多类抗生素(β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类等)的普遍耐药性。面对耐药多药(MDR)与广泛耐药(XDR)的菌株对人类健康构成严重威胁并导致高死亡率,全球性亟需开发新型不易产生耐药性的抗菌药物。

目前,已经有将抗菌肽应用在体内发挥抗铜绿假单胞菌的报道。环状抗菌肽ZY4包含17个氨基酸残基,第2位和第16位的半胱氨酸通过二硫键形成环状结构。在体外可以抑制游离铜绿假单胞菌的生长和生物膜的形成,还可以通过破坏细胞膜通透性来杀死细菌。可以在血浆中孵育10 h也几乎不影响其抗菌活性。小鼠肺部感染模型结果表明,ZY4的给药显著降低了肺部细菌载量,病理切片表明给药后显著减轻了肺部炎症细胞浸润^[59]。来自微生物的抗菌肽Lynronne,对临床分离的铜绿假单胞菌具有较好的抗菌活性,MIC范围4~512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 。通过与细菌膜脂结合改变铜绿假单胞菌的膜通透性,并且对人肺细胞的细胞毒性也极低。大蜡螟体内感染模型进行的结果表明,Lynronne以32 mg kg^{-1} 的剂量治疗后,存活率达到100%^[60]。

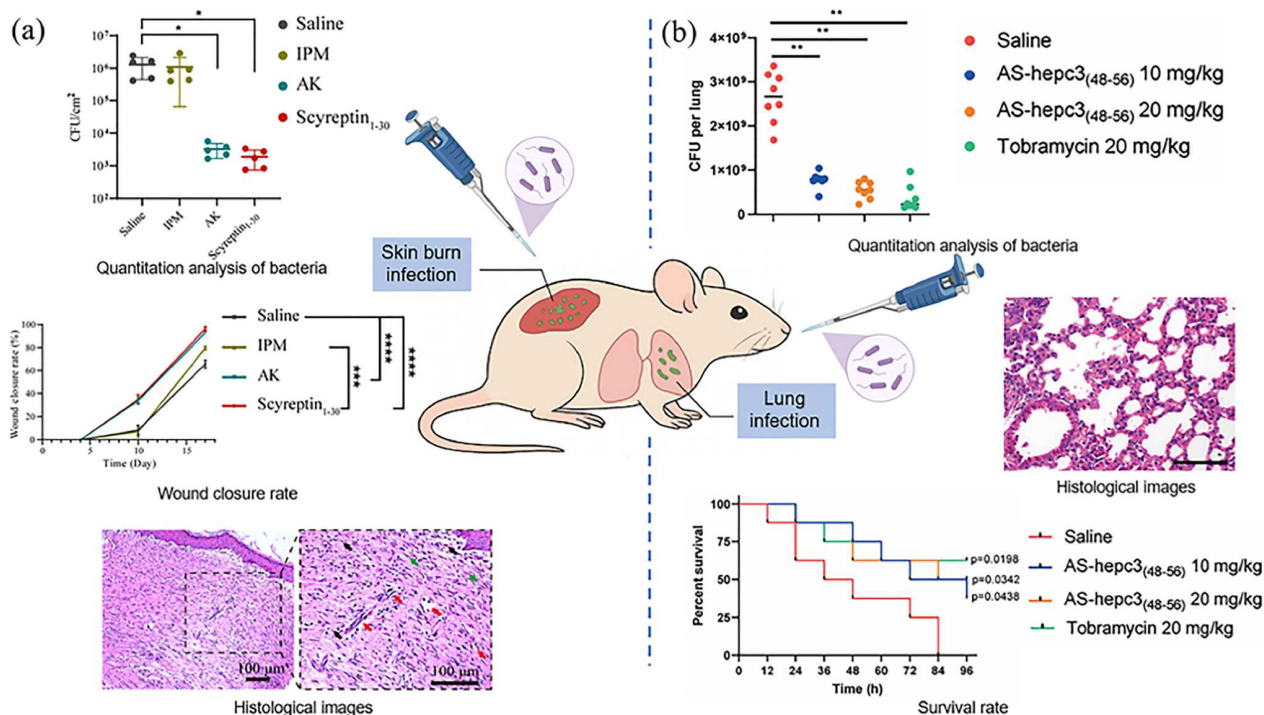


图3 小鼠体内抗MDR *P. aeruginosa*感染研究模式图。(a) 小鼠皮肤烫伤后感染多重耐药铜绿假单胞菌, 分别检测细菌载量, 伤口愈合率和病理组织切片; (b) 小鼠肺部感染多重耐药铜绿假单胞菌, 分别检测细菌载量, 病理组织切片和存活率统计

Figure 3 Schematic diagram of the study on to MDR *P. aeruginosa* infection in mice. (a) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse skin burn model, with bacterial burden, wound healing, and histopathology assessed. (b) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice, with bacterial burden, histopathology and survival analysis performed

本课题组开展了抗菌肽治疗铜绿假单胞菌的体内抗感染研究(图3)。利用多重耐药铜绿假单胞菌的小鼠肺部感染模型的研究发现(图3(b)), AS-hepc3₄₈₋₅₆以20 mg kg⁻¹剂量经气管内给药, 96 h后治疗组的存活率约为50%, 而未治疗组全部死亡^[20]。肺组织菌载量统计显示, 治疗组菌载量显著低于对照组, 肺泡壁炎症浸润物和红细胞水平显著下降, 疗效与同剂量妥布霉素相当。在小鼠皮肤烫伤感染模型中, 铜绿假单胞菌能快速定植并在受损组织中大量繁殖, 引起全身感染。相比其他创伤, 烧伤创面环境更易促进细菌定植与渗出液积聚, 延缓愈合; 加之铜绿假单胞菌具生物膜形成能力, 使抗生素疗效进一步受限。应用Scyreptin₁₋₃₀治疗的小鼠在感染后第17天伤口完全愈合(图3(a)), 愈合率高于临床常用抗生素阿米卡星(80%)和亚胺培南(66%)组; 抗菌肽治疗组菌载量显著低于阿米卡星组, 组织病理检查显示炎症细胞浸润减少、血管生成增加、成纤维细胞增殖增强^[11]。这些结果表明, 本课题组获得的新型抗菌肽对体内多重耐药铜绿假单胞菌的感染具有显著的抑杀作用。

4.2 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染

1961年首次分离到耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 随着抗生素耐药性的不断增强, 该病原菌已是临床上常见的耐药病原菌, 引起的皮肤及其软组织感染、败血症等疾病, 具有较高的死亡率, 对全球公共卫生构成严重威胁。目前, 抗生素耐药性导致对MRSA的治疗效果不断减弱, 而新型抗生素的研发几乎停滞, 2021年, Ali等人^[61]对拟穴青蟹组织提取物的抗菌活性进行了初步探究, 证实拟穴青蟹多个组织部位(肌肉、肠道、胃、鳃、心脏等)的提取物对MRSA具有强效抑菌作用, 且未出现显著的组织特异性差别, 说明抗菌活性成分在拟穴青蟹体内分布广泛, 并非局限于特定组织器官。

本课题组前期研究中发现, 一些抗菌肽抗体内MRSA的感染效果显著(图4)。如新型抗菌肽Scymicrosin₇₋₂₆, 在确定体外具有较强的抗MRSA活性后, 利用临床新分离的MRSA菌株建立的皮肤伤口感染模型研究发现, 相较于生理盐水 1.5×10^{11} 的细菌载量, Scymi-

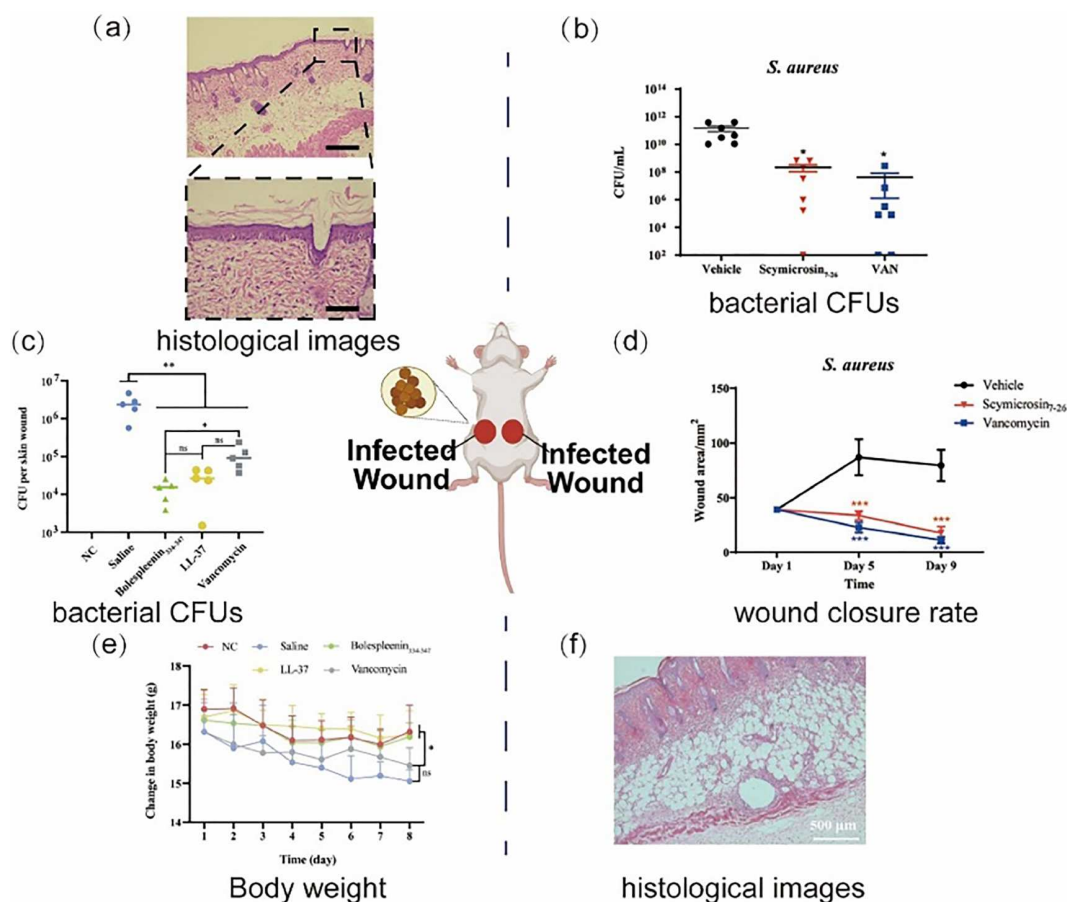


图4 小鼠体内抗MRSA感染研究模式图. (a) HE染色观察皮肤伤口组织; (b) 细菌载量变化; (c) 细菌载量变化; (d) 伤口愈合率; (e) 体重变化; (f) HE染色观察皮肤伤口组织

Figure 4 Schematic diagram of anti-MRSA infection research in mice. (a) Pathological sections of wound tissue via H&E staining; (b) bacterial loads were calculated by CFU counts; (c) bacterial loads were calculated by CFU counts; (d) wound healing rate during various day period; (e) body weight on various days; (f) pathological sections of wound tissue via H&E staining

crocin₇₋₂₆处理后, 细菌载量降低至 2.2×10^8 CFU, 表现出体内显著抗MRSA的活性(图4(b)), 其效果与药物万古霉素相当^[18]. 此外, Scymicrosin₇₋₂₆与水凝胶联合使用有促进皮肤愈合的作用(图4(d, f)), 治疗至第9天, 相较于生理盐水组, 伤口愈合率达到54.59%, 与万古霉素处理组无显著差别, 表明抗菌肽与材料联合应用的多功能协同潜力^[18]. 在MRSA感染的小鼠皮肤模型研究中, 鱼源抗菌肽Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇同样具有抗MRSA的显著活性. 治疗组第8天时, Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇处理组MRSA的细菌载量下降约99.9%, 其对MRSA的清除作用同人类抗菌肽LL37、药物万古霉素相当(图4(c)). 此外, Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇还具有促进皮肤组织愈合的作用, 表现为伤口愈合加快、角质化恢复正常, 而万古霉素治疗组在第8天创口仍有明显红肿、角质化延迟(图4(a, e)).

上述结果表明, Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇有望成为治疗MRSA感染的潜在药物之一^[19].

5 结语与展望

抗菌肽是先天性免疫因子, 具有不易产生耐药性的特性, 因而被科学家誉为最有希望替代抗生素的天然产物. 迄今, 已公开报道的抗菌肽种类不到4000种, 其中大多数来源于陆地动植物、微生物等, 而海洋动物抗菌肽的公开报道不到7%. 海洋面积占地球的70%以上, 动物种类多, 生存环境复杂, 气候变化引起的赤潮多发, 富营养化, 严重污染以及富含众多的微生物等因素, 致使海洋动物体内产生了应对复杂因素的众多活性物质, 抗菌肽是其中关键分子之一, 因而海洋生物是分离新型抗菌肽的重要宝库. 从我们多年来发现的

新型抗菌肽看,许多源于海洋的抗菌肽是陆地生物没有的,且在抗菌谱、抗菌活性及其功能方面都具有独特性,因而开发利用海洋生物抗菌肽,不仅将丰富抗菌肽的理论,对研发农业、日化、医药等领域亟需的抗菌肽产品也将具有重要的应用价值。我们多年来发现的海洋动物新型抗菌肽基本上都不易产生耐药性,在应对耐药菌感染方面展现出独特优势与广阔应用潜力。作为天然免疫系统的重要效应分子,与传统抗生素相比,抗菌肽在抗多重耐药铜绿假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等高危病原感染,均表现出显著的抑杀作用,同时兼具调节宿主免疫反应、促进组织修复的能力。抗菌肽与抗生素或生物材料联合使用时,能够产生显著的协同增效效果,为复杂感染的综合治疗提供了新的策略。

未来在临床应用方面,可探索基于抗菌肽的多样化应用形式,如系统给药的抗感染药物、用于创面处

理的水凝胶或功能性敷料,以及针对呼吸道或泌尿道感染的喷雾或冲洗制剂,以适应不同的临床需求。其次,在分子设计与工程改造方面,可通过氨基酸改造、端基修饰、环化结构引入以及与纳米载体结合等策略,显著提升抗菌肽的稳定性、膜穿透能力及靶向性,同时降低毒副作用;发展高效合成与优化发酵生产工艺,实现抗菌肽大规模低成本生产抗菌肽。此外,在制定针对耐药性菌感染的治疗策略方面,应继续深入研究抗菌肽显著抗耐药性菌的机制,阐明其高效抗病原菌的内在特性,结合病原菌耐药机制、感染部位及患者个体差异等,开展精准用药,提高抗菌肽的临床疗效与安全性。

综上,海洋动物新型抗菌肽以其独特的抗感染机制和广泛的应用前景,正成为应对全球耐药危机的重要分子,将为耐药性菌感染防治提供不同于传统抗生素的另一种有效解决方案。

参考文献

- Alara J A, Alara O R. An overview of the global alarming increase of multiple drug resistant: a major challenge in clinical diagnosis. *Infect Disord Drug Targets*, 2024, 24: 26–42
- Mulani M S, Kamble E E, Kumkar S N, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol*, 2019, 10: 539
- Li L, Qu J. Toward our understanding of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 148–150 [李力强, 曲久鑫. 深入理解日趋威胁严重的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌. 科学通报, 2025, 70: 148–150]
- Wang X N, Zhang H M, Sun J, et al. Colistin resistance MCR-1: a new challenge in public health (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2017, 62: 1018–1029 [王秀娜, 张会敏, 孙坚, 等. 多黏菌素耐药MCR-1: 公共卫生领域的新挑战. 科学通报, 2017, 62: 1018–1029]
- Ranganathan S, Nagarajan H, Busi S, et al. Mechanistic understanding of antibiotic resistance in ESKAPE pathogens. In: Busi S, Prasad R, eds. *ESKAPE Pathogens: Detection, Mechanisms and Treatment Strategies*. Singapore: Springer, 2024. 79–118
- Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146: w14281
- Mwangi J, Hao X, Lai R, et al. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res*, 2019, 40: 488–505
- Zhou S, Wang C, Qiu L, et al. Antimicrobial peptides towards clinical application: delivery and formulation (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3365–3366 [周舒文, 王程, 邱琳, 等. 面向临床应用的抗菌肽: 递送和剂型. 科学通报, 2021, 66: 3365–3366]
- Wang Y, He Y J, Yin H X, et al. Research progress on drug resistance mechanisms and novel therapeutic strategies for *Staphylococcus aureus* (in Chinese). *Biotechnol Bull*, 2025, doi: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2025-1032 [王羽, 何昀珈, 殷海欣, 等. 金黄色葡萄球菌耐药机制与新型治疗策略研究进展. 生物技术通报, 2025, doi: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2025-1032]
- Zhang C, Chen F, Bai Y, et al. A novel antimicrobial peptide Spasin_{141–165} identified from *Scylla paramamosain* exhibiting protection against *Aeromonas hydrophila* infection. *Aquaculture*, 2024, 591: 741137
- Zhang W, An Z, Bai Y, et al. A novel antimicrobial peptide Scyreptin_{1–30} from *Scylla paramamosain* exhibiting potential therapy of *Pseudomonas aeruginosa* early infection in a mouse burn wound model. *Biochem Pharmacol*, 2023, 218: 115917
- Chen Y C, Yang Y, Zhang C, et al. A novel antimicrobial peptide Sparamosin_{26–54} from the mud crab *Scylla paramamosain* showing potent antifungal activity against *Cryptococcus neoformans*. *Front Microbiol*, 2021, 12: 746006
- Zhang H, Yang Y, Zhu X, et al. A truncated peptide Sp-NPFI from the neuropeptide FII SpNPFII of *Scylla paramamosain* exhibiting potent antimicrobial activity. *Aquaculture*, 2021, 533: 736145
- Wang X, Hong X, Chen F, et al. A truncated peptide Spgillcin_{177–189} derived from mud crab *Scylla paramamosain* exerting multiple antibacterial activities. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 928220

- 15 Chen Y C, Qiu W, Zhang W, et al. A novel antimicrobial peptide Sp-LECin with broad-spectrum antimicrobial activity and anti-*Pseudomonas aeruginosa* infection in zebrafish. *Int J Mol Sci*, 2022, 24: 267
- 16 Jiang M, Chen R, Zhang J, et al. A novel antimicrobial peptide Spampcin_{56–86} from *Scylla paramamosain* exerting rapid bactericidal and anti-biofilm activity *in vitro* and anti-infection *in vivo*. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 13316
- 17 Zhou Y, Meng X, Chen F, et al. Newly discovered antimicrobial peptide Scyampcin_{44–63} from *Scylla paramamosain* exhibits a multitargeted candidacidal mechanism *in vitro* and is effective in a murine model of vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67: e00022–23
- 18 Zhou Y, Wang Y, Meng X, et al. Newly identified antimicrobial peptide Scymicrosin_{7–26} from *Scylla paramamosain* showing potent antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo*. *ACS Infect Dis*, 2025, 11: 1216–1232
- 19 Bai Y, Zhang W, Zheng W, et al. A 14-amino acid cationic peptide Bolespleenin_{334–347} from the marine fish mudskipper *Boleophthalmus pectinirostris* exhibiting potent antimicrobial activity and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116344
- 20 Zhu D, Chen F, Chen Y C, et al. The long-term effect of a nine amino-acid antimicrobial peptide AS-hepc3(48–56) against *Pseudomonas aeruginosa* with no detectable resistance. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 752637
- 21 Gong R, An Z, Zhang W, et al. The antimicrobial peptide LJ-hep2 from *Lateolabrax japonicus* exerting activities against multiple pathogenic bacteria and immune protection *in vivo*. *Mar Drugs*, 2022, 20: 651
- 22 Zhou Z, Chen F, Hao H, et al. A novel antimicrobial peptide Larimicin_{78–102} from large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) shows potent antibacterial activity *in vitro* and enhances resistance to vibrio fluvialis infection *in vivo*. *Fish Shellfish Immunol*, 2025, 161: 110279
- 23 Xie Y, Wan H, Zeng X, et al. Characterization and antimicrobial evaluation of a new Spgly-AMP, glycine-rich antimicrobial peptide from the mud crab *Scylla paramamosain*. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 106: 384–392
- 24 Imjongirak C, Amparyup P, Tassanakajon A. Two novel antimicrobial peptides, arasin-likeSp and GRPSp, from the mud crab *Scylla paramamosain*, exhibit the activity against some crustacean pathogenic bacteria. *Fish Shellfish Immunol*, 2011, 30: 706–712
- 25 Sun H, Zhang J, Li X, et al. Fish-derived cationic antimicrobial peptide piscidin 1 exerts broad-spectrum bactericidal activities against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *LWT*, 2025, 215: 117189
- 26 Broekman D C, Frei D M, Gylfason G A, et al. Cod cathelicidin: isolation of the mature peptide, cleavage site characterisation and developmental expression. *Dev Comp Immunol*, 2011, 35: 296–303
- 27 Lu X J, Chen J, Huang Z A, et al. Identification and characterization of a novel cathelicidin from ayu, *Plecoglossus altivelis*. *Fish Shellfish Immunol*, 2011, 31: 52–57
- 28 Lee T H, N. Hall K, Aguilar M I. Antimicrobial peptide structure and mechanism of action: a focus on the role of membrane structure. *CTMC*, 2016, 16: 25–39
- 29 Huan Y, Kong Q, Mou H, et al. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front Microbiol*, 2020, 11: 582779
- 30 Decker A P, Mechesso A F, Wang G. Expanding the landscape of amino acid-rich antimicrobial peptides: definition, deployment in nature, implications for peptide design and therapeutic potential. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12874
- 31 Matos G M, Rosa R D. On the silver jubilee of crustacean antimicrobial peptides. *Rev Aquaculture*, 2022, 14: 594–612
- 32 Clark R J, Tan C C, Preza G C, et al. Understanding the structure/activity relationships of the iron regulatory peptide hepcidin. *Chem Biol*, 2011, 18: 336–343
- 33 Pirtskhalava M, Vishnepolsky B, Grigolava M, et al. Physicochemical features and peculiarities of interaction of AMP with the membrane. *Pharmaceuticals*, 2021, 14: 471
- 34 Lam N H, Ma Z, Ha B Y. Electrostatic modification of the lipopolysaccharide layer: competing effects of divalent cations and polycationic or polyanionic molecules. *Soft Matter*, 2014, 10: 7528–7544
- 35 Miyake K. Innate recognition of lipopolysaccharide by Toll-like receptor 4–MD-2. *Trends Microbiol*, 2004, 12: 186–192
- 36 Su B C, Huang H N, Lin T W, et al. Epinecidin-1 protects mice from LPS-induced endotoxemia and cecal ligation and puncture-induced polymicrobial sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 3028–3037
- 37 Matsuzaki K, Sugishita K, Miyajima K. Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with lipopolysaccharide-containing liposomes as a model for outer membranes of Gram-negative bacteria. *FEBS Lett*, 1999, 449: 221–224
- 38 Lee E, Shin A, Kim Y. Anti-inflammatory activities of cecropin A and its mechanism of action. *Arch Insect Biochem Physiol*, 2015, 88: 31–44
- 39 Scott A, Weldon S, Buchanan P J, et al. Evaluation of the ability of LL-37 to neutralise LPS *in vitro* and *ex vivo*. *PLoS One*, 2011, 6: e26525
- 40 Malanovic N, Lohner K. Antimicrobial peptides targeting gram-positive bacteria. *Pharmaceuticals*, 2016, 9: 59
- 41 Vollmer W, Höltje J V. The architecture of the murein (peptidoglycan) in Gram-negative bacteria: vertical scaffold or horizontal layer(s)? *J Bacteriol*, 2004, 186: 5978–5987
- 42 Malanovic N, Lohner K. Gram-positive bacterial cell envelopes: the impact on the activity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes*, 2016, 1858: 936–946

- 43 Koprivnjak T. Role and regulation of D-alanylation of teichoic acids in *Staphylococcus aureus*. Doctor Dissertation. Iowa: University of Iowa, 2005
- 44 Benfield A H, Henriques S T. Mode-of-action of antimicrobial peptides: membrane disruption vs. intracellular mechanisms. [Front Med Technol](#), 2020, 2: 610997
- 45 Sohlenkamp C, Geiger O, Narberhaus F. Bacterial membrane lipids: diversity in structures and pathways. [FEMS Microbiol Rev](#), 2016, 40: 133–159
- 46 Gow N A R, Lenardon M D. Architecture of the dynamic fungal cell wall. [Nat Rev Microbiol](#), 2023, 21: 248–259
- 47 Stenland C J, Lis L G, Schendel F J, et al. A practical and scalable manufacturing process for an antifungal agent, Nikkomycin Z. [Org Process Res Dev](#), 2013, 17: 265–272
- 48 Kahn J N, Hsu M J, Racine F, et al. Caspofungin susceptibility in *Aspergillus* and non-*Aspergillus* molds: inhibition of glucan synthase and reduction of β -D-1,3 glucan levels in culture. [Antimicrob Agents Chemother](#), 2006, 50: 2214–2216
- 49 Guirao-Abad J P, Sánchez-Fresneda R, Machado F, et al. Micafungin enhances the human macrophage response to *Candida albicans* through β -glucan exposure. [Antimicrob Agents Chemother](#), 2018, 62: e02161–17
- 50 Buda De Cesare G, Cristy S A, Garsin D A, et al. Antimicrobial peptides: a new frontier in antifungal therapy. [mBio](#), 2020, 11: e02123–20
- 51 Abín R, López-Miranda V, San-Félix A, et al. Pradimicin and benanomycin antibiotics: from antifungal polyketide natural products to antiviral agents with a unique carbohydrate-binding mode of action. [Front Natl Product Chem](#), 2021, 7: 31–109
- 52 Tsai P W, Yang C Y, Chang H T, et al. Human antimicrobial peptide LL-37 inhibits adhesion of *Candida albicans* by interacting with yeast cell-wall carbohydrates. [PLoS One](#), 2011, 6: e17755
- 53 Ma H, Zhao X, Yang L, et al. Antimicrobial peptide AMP-17 affects *Candida albicans* by disrupting its cell wall and cell membrane integrity. [IDR](#), 2020, 13: 2509–2520
- 54 Sokolov S S, Akimov S A, Severin F F. Evolutionary choice between cholesterol and ergosterol. [Biologiĉeskie membrany](#), 2024, 41: 448–453
- 55 Strömstedt A A, Ringstad L, Schmidtchen A, et al. Interaction between amphiphilic peptides and phospholipid membranes. [Curr Opin Colloid Interface Sci](#), 2010, 15: 467–478
- 56 Mohid S A, Biswas K, Won T J, et al. Structural insights into the interaction of antifungal peptides and ergosterol containing fungal membrane. [Biochim Biophys Acta \(BBA\)-Biomembranes](#), 2022, 1864: 183996
- 57 Alav I, Sutton J M, Rahman K M. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. [J AntiMicrob ChemoTher](#), 2018, 73: 2003–2020
- 58 Ibe C, Munro C A. Fungal cell wall proteins and signaling pathways form a cytoprotective network to combat stresses. [J Fungi](#), 2021, 7: 739
- 59 Mwangi J, Yin Y, Wang G, et al. The antimicrobial peptide ZY4 combats multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infection. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2019, 116: 26516–26522
- 60 Mulkern A J, Oyama L B, Cookson A R, et al. Microbiome-derived antimicrobial peptides offer therapeutic solutions for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. [npj Biofilms Microbiomes](#), 2022, 8: 70
- 61 Ali S M, Siddiqui R, Sagathevan K A, et al. Antibacterial activity of selected invertebrate species. [Folia Microbiol](#), 2021, 66: 285–291

Summary for “海洋动物新型抗菌肽高效抗临床耐药菌感染的研究进展”

Recent advances in novel antimicrobial peptides from marine animals against clinically relevant drug-resistant bacteria

Ke-Jian Wang^{1,2,3*}, Fangyi Chen^{1,3*}, Yuqi Bai¹, Xiaofei Wang¹, Weibin Zhang^{1,3}, Chang Zhang¹ & Hui Peng^{1,3}

¹ College of Ocean & Earth Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China

² State Key Laboratory of Marine Environmental Science, Xiamen University, Xiamen 361102, China

³ Marine Biological Antimicrobial Peptide Industry Research Institute, Fujian Ocean Innovation Center, Xiamen 361102, China

* Corresponding authors, E-mail: chenfangyi@xmu.edu.cn; wkjian@xmu.edu.cn

The escalating crisis of antimicrobial resistance (AMR), driven by the relentless spread of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) pathogens, poses an existential threat to global public health. The ESKAPE consortium of bacteria, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp., alongside resilient fungal pathogens such as *Candida auris* and *Cryptococcus neoformans*, are at the forefront of this challenge, frequently rendering last-line antibiotics ineffective. This dire landscape underscores the urgent, unmet need for novel antimicrobial agents with innovative mechanisms of action that can circumvent existing resistance pathways. Antimicrobial peptides (AMPs), ubiquitous effector molecules of the innate immune system, have emerged as compelling candidates. Their broad-spectrum activity and rapid microbicidal action, combined with a crucially low propensity for inducing resistance attributable primarily to their membrane-targeting mode of action, offer a distinct advantage over conventional antibiotics.

This review provides a comprehensive synthesis of recent advances in the discovery and mechanistic understanding of AMPs effective against clinical MDR isolates, with a dedicated emphasis on novel peptides derived from marine animals. Marine ecosystems, characterized by extreme biotic pressures, have driven the evolution of a vast, underexplored reservoir of bioactive peptides with unique structural and functional properties. We detail a systematic research paradigm, from genomic and transcriptomic mining and bioactivity screening to mechanistic elucidation and rigorous *in vivo* validation, employed by our group over two decades. This effort has yielded a rich library of over a hundred novel AMPs sourced predominantly from economically significant crustaceans, for example, the mud crab *Scylla paramamosain*, and teleost fish. Highlights include peptides, such as Spasin₁₄₁₋₁₆₅, Scyreptin₁₋₃₀, Spampcin₅₆₋₈₆, and Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇, which exhibit potent *in vitro* activity, with minimum inhibitory concentrations (MIC) often in the low μM range, against ESKAPE pathogens, rapid killing kinetics achieving 99.9% reduction within minutes to hours, and remarkable stability under varied physiological conditions.

A central focus of this article is the dissection of the multifaceted mechanisms underpinning AMP efficacy. Against bacteria, cationic AMPs initially engage with anionic surface components, lipopolysaccharides (LPS) in Gram-negative and teichoic acids in Gram-positive bacteria, via electrostatic interactions, leading to membrane permeabilization, depolarization, and eventual cell lysis. Notably, peptides like Spasin₁₄₁₋₁₆₅ also demonstrate significant LPS-neutralizing capacity, thereby mitigating excessive inflammatory responses. Antifungal actions, as exemplified by Spamosin₂₆₋₅₄ and Scyampcin₄₄₋₆₃, involve membrane disruption and interference with critical processes such as ergosterol biosynthesis, cell wall integrity, and induction of apoptosis and autophagy.

Perhaps the most significant advantage of these marine-derived AMPs is their exceptionally low resistance induction profile. Long-term serial passage studies lasting 50–150 days reveal minimal increases in MIC, typically ≤ 3 -fold, in stark contrast to conventional antibiotics such as fluoroquinolones or rifampicin, which can exhibit MIC escalations exceeding 1000-fold under identical selective pressure. This resilience is attributed to the non-specific, physicochemically driven membrane disruption and the peptides' ancillary abilities to inhibit biofilm formation and modulate host immunity.

Compelling *in vivo* evidence further solidifies their therapeutic potential. In murine models of burn wounds, skin abscesses, and pulmonary infections caused by MDR *P. aeruginosa* or MRSA, peptides such as Scyreptin₁₋₃₀, Bolespleenin₃₃₄₋₃₄₇ and Scymicrosin₇₋₂₆ not only reduced tissue bacterial burdens by several orders of magnitude but also accelerated wound healing, outperforming or matching standard antibiotics such as amikacin and vancomycin. Furthermore, synergistic effects have been observed when AMPs are combined with conventional drugs or biomaterials, opening avenues for combination therapies.

In conclusion, marine animal-derived AMPs represent a formidable and sustainable pipeline for next-generation anti-infective agents. Their structural novelty, potent and broad-spectrum activity, multimodal mechanisms combining direct microbicidal action with immunomodulation, and their exceptionally low resistance induction potential collectively position them as viable therapeutic alternatives. This review consolidates the current preclinical evidence, outlines the translational challenges, and discusses forward-looking strategies in peptide engineering, formulation science, and targeted delivery to expedite the clinical application of these promising molecules in the global battle against antimicrobial resistance.

marine animal antimicrobial peptides, against multidrug-resistant bacteria, *in vitro* antimicrobial activity, *in vivo* anti-infective activity, antimicrobial mechanisms

doi: [10.1360/CSB-2025-5460](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5460)