

· 综 述 ·

## 胡蜂毒肽的研究进展

黄安琪, 梁寅峰, 王思瑞, 余闰闰, 闫瑾, 王盈予, 张路遥\*, 刘明春

沈阳农业大学 动物科学与医学学院, 辽宁 沈阳 110866

黄安琪, 梁寅峰, 王思瑞, 余闰闰, 闫瑾, 王盈予, 张路遥, 刘明春. 胡蜂毒肽的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(12): 4408-4417.

HUANG Anqi, LIANG Yinfeng, WANG Sirui, SHE Runrun, YAN Jin, WANG Yingyu, ZHANG Luyao, LIU Mingchun. Research progress in mastoparans[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12): 4408-4417.

**摘 要:** 胡蜂毒肽(mastoparans, MP)是一类昆虫源的 $\alpha$ -螺旋阳离子抗菌肽, 具有广谱的抗微生物活性, 对细菌、真菌、病毒及寄生虫的生长均有一定的抑制作用。通过氨基酸替换、肽段结构修饰、肽链环化及剂型改造等多种方法进行多肽改造, 可增强胡蜂毒肽的生物学活性和靶向性, 并降低其毒性。本文对胡蜂毒肽的结构、生物学功能及其修饰改造方法进行综述, 并对以胡蜂毒肽为基础的抗菌药物研发进行了展望, 为胡蜂毒肽作为新型抗微生物药物的研究提供了参考。

**关键词:** 胡蜂毒肽; 抗菌肽; 多肽改造; 生物学活性

## Research progress in mastoparans

HUANG Anqi, LIANG Yinfeng, WANG Sirui, SHE Runrun, YAN Jin, WANG Yingyu, ZHANG Luyao\*, LIU Mingchun

College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, Liaoning, China

**Abstract:** Mastoparans (MP), a class of  $\alpha$ -helix cationic insect-derived antimicrobial peptides, have a broad spectrum of biological activities including inhibiting bacteria, fungi, viruses, and parasites. Amino acid substitution, peptide modification, peptide chain cyclization, and dosage form modification can enhance the biological activities and target and reduce the toxicity of mastoparans. In this review, we summarize the structure, biological function and modification methods of mastoparans, and prospect the development of antibacterial drugs based on mastoparans, so as to provide reference for the research of mastoparans as a new antibacterial drug.

**Keywords:** mastoparans; antimicrobial peptides; peptide modification; biological activity

资助项目: 国家自然科学基金(32102719)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32102719).

\*Corresponding author. E-mail: luyaozhang@syau.edu.cn

Received: 2024-06-11; Accepted: 2024-09-12; Published online: 2024-09-13

抗生素的滥用和过度使用导致了细菌耐药问题日益加重,已严重影响养殖业的发展,继而逐渐影响着地球的生态环境乃至人类的健康<sup>[1]</sup>。为应对细菌耐药的问题,研究人员开始关注“替抗”药物的研发。在众多“替抗”药物中,肽类活性物质被认为是一种有发展前景的抗菌药物。抗菌肽是一类由生物体天然合成并分泌且具有广谱抗微生物活性的多肽物质<sup>[2]</sup>;与抗生素相比,抗菌肽不易引起细菌的耐药性,且部分抗菌肽展现了与抗生素相同强度的抗菌活性<sup>[3]</sup>。昆虫是抗菌肽类药物的众多来源之一,昆虫源抗菌肽家族主要包括胡蜂毒肽、天蚕素等<sup>[4-6]</sup>。其中,胡蜂毒肽(mastoparans, MP)主要来源于胡蜂属(*vespa*)昆虫的毒液,但在蜾蠃属(*eumenes*)和螳螂属(*sphodromantis*)等其他昆虫分泌液中也可以分离得到此类多肽。胡蜂毒肽普遍具有一定的抗菌作用,同时也具有抑制细胞炎症因子表达的能力,有些胡蜂毒肽甚至展现出抗病毒、抗寄生虫、抗肿瘤以及促进伤口愈合等多种生物活性<sup>[7-10]</sup>。通过对胡蜂毒肽氨基酸进行替换,对其肽段的结构进行修饰能够增强胡蜂毒肽的生物学活性;将胡蜂毒肽作为原料药改造成不同的剂型可以增强其靶向性<sup>[11]</sup>。本文总结了近年来胡蜂毒肽的研究进展,主要介绍了胡蜂毒肽的生物学功能及其修饰改造方法,以为胡蜂毒肽的研发与应用提供参考。

## 1 胡蜂毒肽的结构

胡蜂毒肽是一类具有 14 个氨基酸残基(富含疏水性和碱性氨基酸)及 1 个氨基(NH<sub>2</sub>)的阳离子多肽,最早是从东方黄蜂(*vespa orientalis*)的毒液囊中分离的,随后研究人员又从相近种属的蜂毒中发现了与其结构和功能相近的阳

离子多肽<sup>[12]</sup>。此类多肽普遍含有 14 个氨基酸残基,且结构高度相近,故它们被统称为胡蜂毒肽<sup>[13]</sup>。

此外,胡蜂多肽均包含 C 端氨基酸残基的酰胺化修饰结构,引入的氢键可增强多肽结构的稳定性,防止多肽被降解<sup>[14]</sup>。在二级结构方面,胡蜂毒肽多呈现典型的  $\alpha$  螺旋结构<sup>[15]</sup>。由于此类抗菌肽的结构中具有多个阳离子氨基酸残基(Lys<sup>11</sup> 和 Lys<sup>12</sup>)和疏水性氨基酸残基(Leu<sup>14</sup>),其疏水性氨基酸和亲水性氨基酸分布在  $\alpha$  螺旋结构的两侧,使其具有一定的两亲性。而阳离子氨基酸主要集中在多肽的羧基末端,普遍表现出一定的局部正电性<sup>[16]</sup>。因此,当胡蜂毒肽与细菌靠近时,其本身的正电荷与细菌细胞膜中的负电磷脂分子发生静电吸引,使其能够进一步靠近细菌细胞膜<sup>[17]</sup>。而后,其疏水端插入细菌细胞膜的脂质膜中,改变细菌细胞脂质膜结构,继而改变细胞膜的跨膜电位和 pH 梯度,最终导致靶细胞死亡<sup>[18]</sup>。

不同序列及氨基酸组成的胡蜂毒肽在结构上仍有许多相似之处,此类多肽一级结构中的高度保守位点主要包括 Ile<sup>1</sup>、Asn<sup>2</sup>、Lys<sup>4</sup>、Ile<sup>6</sup>、Lys<sup>11</sup>、Lys<sup>12</sup> 和 Leu<sup>14</sup>。MP 家族不同来源多肽的序列见表 1。

## 2 胡蜂毒肽的功能

胡蜂毒肽具有广谱的抗微生物活性,它对革兰氏阳性菌和阴性菌的生长都具有一定的抑制效果,同时也对某些肿瘤细胞的生长呈现一定程度的毒性作用<sup>[27-28]</sup>。在抗炎方面,胡蜂毒肽可以通过抑制一些炎症因子的表达来减轻炎症反应<sup>[29]</sup>。此外,胡蜂毒肽还可以被用于抑制寄生虫的生长、激活 G 蛋白或作为免疫佐剂制备疫苗等<sup>[30]</sup>。

表 1 MP 家族多肽的来源及成熟肽序列

Table 1 Origin of MP family peptides and mature peptide sequences

MP	Source	Mature peptide sequence	References
Mastoparan	<i>Vespa orientalis</i> (Oriental Hornet)	<b>INLKAIAALVKKVL--NH<sub>2</sub></b>	[19]
Mastoparan-J	<i>Polistes jokahamae</i> (Dark-waist paper wasp)	VDWKKIGQHILSVL--NH <sub>2</sub>	[20]
Mastoparan-V1	<i>Vespula vulgaris</i> (Common wasp)	INWKKIKSIIKAAMN-NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-V2	<i>Vespula vulgaris</i> (Common wasp)	INWKKIKSLIKAAMS-NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-A	<i>Vespa analis</i> (Yellow-vented hornet)	IKWKAILDAVKKVL--NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-B	<i>Vespa basalis</i> (Black-bellied hornet)	LKLKSIVSWAKKVL--NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-L	<i>Vespula lewisii</i> (Korean yellow-jacket wasp)	INLKALAALAKKIL--NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-M	<i>Vespa mandarinia</i> (Asian giant hornet)	INLKAIAALAKKLL--NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-T	<i>Vespa tropica</i> (Greater banded hornet)	INLKAIAAFACKLL--NH <sub>2</sub>	[21]
Mastoparan-AF	<i>Anterhynchium flavomarginatum</i>	INLLKIAKGIHSL--NH <sub>2</sub>	[22]
Mastoparan-C	<i>Vespa crabro</i> (European hornet)	LNLKALLAVAKKIL--NH <sub>2</sub>	[23]
Mastoparan-X	<i>Vespa xanthoptera</i> (Japanese yellow hornet)	INWKGIAAMAKKLL--NH <sub>2</sub>	[24]
Mastoparan-1	<i>Polybia paulista</i> (Neotropical social wasp)	IDWKKLLDAAKQIL--NH <sub>2</sub>	[25]
Mastoparan-2	<i>Protopolybia exigua</i> (Neotropical social wasp)	INWKAIEAAKQAL--NH <sub>2</sub>	[25]
Mastoparan-3	<i>Protopolybia exigua</i> (Neotropical social wasp)	INWLKLGKAVIDAL--NH <sub>2</sub>	[25]
Mastoparan-EM1	<i>Eumenes micado</i> (Solitary eumenine wasp)	LKLMGIVKKVLGAL--NH <sub>2</sub>	[26]
Mastoparan-EM2	<i>Eumenes micado</i> (Solitary eumenine wasp)	LKLLGIVKKVLGAI--NH <sub>2</sub>	[26]

Black overlay represents the conserved amino acids of mastoparan.

## 2.1 抗微生物活性

胡蜂毒肽及其衍生物对细菌具有良好的广谱抑菌活性<sup>[31]</sup>。研究表明,胡蜂毒肽可通过改变细菌细胞膜的通透性以及降解细菌基因组 DNA 来发挥其抗菌活性<sup>[32]</sup>。传统抗菌肽抗微生物的作用机制分为膜靶向型与非膜靶向型,膜靶向型为抗菌肽破坏细菌细胞膜的完整性,其作用类型主要包括桶板模型、地毯模型、环形模型及凝聚模型<sup>[33]</sup>。非膜靶向型是在不破坏细菌细胞膜的前提下通过跨膜转运等方式破坏细菌内部来杀灭细菌,该作用类型包括与 DNA 结合、抑制细菌胞内蛋白的合成及折叠、抑制肽聚糖合成,但目前关于胡蜂毒肽对细菌作用靶点深入研究的报道较少<sup>[34]</sup>。黄边胡蜂毒肽(Mastoparan-C, MP-C)对金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等革兰氏阳性菌和大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等革兰氏阴性菌均具有良好的抑制作用,且对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-

resistant staphylococcus aureus, MRSA)也具有较强的抑菌效果,同时 MP-C 对人微血管内皮细胞(human microvascular endothelial cells-1, HMEC-1)的细胞毒性和血红细胞的溶血毒性弱于蜂毒肽(melittin)<sup>[23,35]</sup>。富含 Lys 残基的阳离子胡蜂毒肽(mastoparan-M, MP-M)是从金环胡蜂(*Vespa mandarinia*)的毒囊中被首次分离和鉴定的<sup>[36]</sup>,MP-M 作用于大肠埃希菌后,可以导致细菌的细胞外膜模糊、胞质不均匀,细胞膜的结构被破坏、通透性增加<sup>[37]</sup>,Mastoparan-L(MP-L)则是从韩国黄蜂(*Vespula lewisii*)的毒液中被发现的。MP-L 也具有一定的抗菌活性,可以在 15 min 内迅速杀灭大肠埃希菌,在 45 min 内缓慢杀死金黄色葡萄球菌,还可以杀灭铜绿假单胞菌和伊氏利斯特菌等病原菌<sup>[38-39]</sup>。分离自黑盾胡蜂(*Vespula vulgaris*)的 Mastoparan-V1(MP-V1)可以有效地抑制引发败血症、肠炎等症状的沙门氏菌<sup>[40-41]</sup>。

胡蜂毒肽还具有一定的抗真菌活性。从群居黄蜂(*Pseudopolybia vespiceps testacea*)中分离的 Polybia-MPII 在浓度为 16  $\mu\text{mol/L}$  时可以使白色念珠菌的形态发生改变,导致细胞形态更为扁平;其对白色念珠菌的  $\text{EC}_{50}$  值和  $\text{EC}_{90}$  值分别为 12.9  $\mu\text{mol/L}$  和 15.3  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[38,42]</sup>。胡蜂毒肽类似物 MK4589、MK58911、MK5789 对白色念珠菌的最小抑菌浓度(minimal inhibit concentration, MIC)分别为 15.62  $\mu\text{mol/L}$ 、15.62  $\mu\text{mol/L}$ 、62.51  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[43]</sup>。同时,胡蜂毒肽类似物 MK58911 对副球孢子菌和隐球菌均有一定的抑制作用, MIC 为 7.8–31.2  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[44]</sup>。另外,MP-V1 也具有广谱的抗真菌活性,在 50  $\mu\text{mol/L}$  时可以完全抑制白色念珠菌、光滑念珠菌和新生隐球菌的生长<sup>[45]</sup>。

细菌生物被膜(bacterial biofilm, BF)是指细菌黏附于接触表面分泌的多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等多种物质将其自身包裹其中所形成的大量细菌聚集膜样物。当耐甲氧西林金黄色葡萄球菌形成生物被膜后可以增强其耐药性,降低抗生素的治疗效果,导致机体的感染难以控制。而从多种黄蜂毒液中分离得到的 MP-1 在 1/16 MIC、1/8 MIC 和 1/4 MIC 时均能抑制细菌生物被膜的形成,在 1/4 MIC 时 MP-1 能抑制超过 70%耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物被膜的形成,最小杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)为 8 的 MP-1 可以清除 86% 以上已经形成的生物膜<sup>[46-47]</sup>。MP-X 是从日本黄蜂(*Vespa xanthoptera*)的毒液囊中分离得到的一种多肽,它可以抑制猪胸膜肺炎放线杆菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)生物被膜的形成,且随着药物浓度的升高,生物被膜中死菌的数量也会随之增多<sup>[48]</sup>。在此类细菌中, Apx 毒素的编码基因 *apal* 基因与细菌的黏附、生物被膜等密切相关,而 MP-X 能下调 *apx I*、*apx II*

和 *apal* 基因的表达量,从而抑制细菌生物被膜的形成。

## 2.2 抗炎活性

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是存在于细菌细胞壁中的分子,该物质可刺激机体免疫系统产生炎症反应。LPS 结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)是在 LPS 诱导炎症反应中的重要物质,是 LPS 诱导炎症反应的触发器。胡蜂毒肽可通过与 LPS 结合来抑制 LPS 与 LBP 的结合,从而调节 LPS 诱导的炎症反应。其次,胡蜂毒肽也参与调控细菌诱导炎症的相关信号通路,与炎症因子<sup>[49]</sup>。这 3 种新的 MP-C 类似物(分别命名为 L1G、L7A 和 L1GA5K)在发挥其抗菌作用的同时也表现出了抗炎活性,它们均可下调细菌感染小鼠血浆中的白细胞介素水平<sup>[50]</sup>。MP-X 可降低大肠埃希菌诱导的猪小肠上皮细胞系 IPEC-J2 中细胞炎症因子 IL-2、IL-6 和 TNF- $\alpha$  与 p-p38、p-p65 和 TLR4 的表达,表明 MP-X 可以通过抑制 p38 的磷酸化和激活 p-p65 和 TLR4 来抑制细胞炎症因子的释放。MP-X 同样也可以抑制小鼠肠上皮细胞中炎症因子 IL-2、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,抑制空肠隐窝中 p-p38 的表达,并能显著抑制 p65 的磷酸化,从而有效地减轻肠道的炎症反应,增强肠道屏障功能<sup>[51]</sup>。Mastoparan M (Mast-M)是一种从黄蜂毒液中提取的生物活性肽,该多肽由 14 个氨基酸组成。Mast-M 可显著抑制 MAPKs/ NF- $\kappa$ B 信号通路的磷酸化,并减少 LPS 和单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)诱导的 THP-1 巨噬细胞中氧化应激的表达。这导致下游 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 $\beta$  释放受到抑制。体内研究表明, Mast-M 可有效缓解 MSU 引起的痛风性关节炎,其通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞向关节周围组织的浸润,并减少 NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 $\beta$  的产生,从而减轻足部的肿胀<sup>[52]</sup>。

### 2.3 抗癌活性

胡蜂毒肽具有广谱的抗癌活性,它对白血病、骨髓瘤和乳腺癌细胞都有一定毒性。胡蜂毒肽由于携带正电荷,可与癌细胞膜中携带负电荷的磷脂、蛋白多糖、O-糖基化黏蛋白和唾液酸糖蛋白等结合,能够引起癌细胞不可修复的膜损伤,从而导致细胞溶解或启动细胞凋亡,最终杀死癌细胞。韩国黄蜂(*Vespula lewisii*)来源的 MP-L 对外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PMBC)和人类白血病细胞(Jurkat T-ALL)的细胞毒性可在 8 h 达到峰值。而当 MP-L 对 Jurkat T-ALL 细胞的毒性达到 50%时,此时对人血红细胞的溶血率低于 2%,说明 MP-L 具有一定的选择性<sup>[53]</sup>。胡蜂毒肽普遍也可以抑制人类胶质母细胞瘤细胞系 T98G 细胞的活性。20  $\mu\text{mol/L}$  的 MP-1、MP-X 和 HR-1 分别作用于 T98G 细胞后,能使细胞的活性分别降低 70%、40%和 20%<sup>[54]</sup>。MP-L 的衍生物 KM8 也表现出显著的选择性抗肿瘤作用,使用 Aib(非天然氨基酸)取代 KM8 中的第 9 位 Ala 残基,得到长效 KM8 衍生物 KM8-Aib;在细胞实验中, KM8-Aib 对肿瘤细胞(MCF-7、MCF-7/Dox、A549、NCI-H446 和 Eca109)也表现出显著的抗增殖活性,对正常细胞(LO2 和 HEK293)的毒性较低,并且溶血活性较低;因此, KM8-Aib 被认为是一种潜在的抗恶性肿瘤药物,值得更深入地研究<sup>[55]</sup>。

## 3 胡蜂毒肽的修饰与改造

胡蜂毒肽在结构上属于  $\alpha$ -螺旋抗菌肽,此类多肽的改造主要可以通过氨基酸的增减替换、末端修饰、肽段杂合等多种方法实现<sup>[56]</sup>。因此,胡蜂毒肽的结构改造主要也是通过对氨基酸的替换、对肽段的结构修饰以及通过形成二硫键对肽链进行环化的方式,从而增强多肽

的抗菌和抗癌等生物活性,增强其结构的稳定性并降低其细胞毒性。

氨基酸的增减替换是最为常见的改造方法之一<sup>[57-58]</sup>。有文献报道,若 MP-L (INLKALAALAKKIL-NH<sub>2</sub>)第 5 号位和第 8 号位的 Pro 分别替换成 Ile 和 Arg,得到的衍生物 [I<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>]MP (INLKILARLAKKIL-NH<sub>2</sub>)会表现出更强的抗菌活性;与原始肽相比,该衍生物对正常细胞系的毒性也有一定程度的降低<sup>[38]</sup>;将 MP-B (LKLKSIVSWAKKVL-NH<sub>2</sub>)第 3 号位的 Leu 替换成 Trp,得到的衍生物 MP-B-1 (LKWKSIVSWAKKVL-NH<sub>2</sub>)对肺炎克雷伯菌、鼠伤寒沙门氏菌和猪霍乱沙门氏菌的抗菌活性提高了 8 倍。此外,对多肽氨基酸残基的增减替换还有可能会影响多肽的二级结构。用正电性的氨基酸残基取代  $\alpha$ -螺旋多肽疏水面的非极性氨基酸,可以降低  $\alpha$ -螺旋结构多肽的两亲性,从而可能会达到降低多肽溶血性而不改变其抗菌活性的效果,该研究结果表明氨基酸的构型和电荷数的改变也会影响胡蜂毒肽的抗菌效果<sup>[59]</sup>。

胡蜂毒肽与其他肽段连接形成杂合肽也是一种普遍的改造方式,将细胞穿透肽 TAT (RKKRQRRR)的肽段添加到 MP-C 的 N-端后,其抗癌活性显著增强<sup>[35]</sup>。KL-21 (KWKLFKINWKKIGAVVKKIL)作为一种以 MP-L 和天蚕素(cecropin)为原材料的杂合肽,对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的杀菌活性比 MP-L 升高 4-8 倍,同时溶血活性也大大降低<sup>[60]</sup>。对胡蜂毒肽的改造还可以通过在肽链的 N 端和 C 端各引入 1 个 Cys,使肽链形成环状结构,从而增强其  $\alpha$ -螺旋结构的稳定性,防止被蛋白酶水解<sup>[61]</sup>。

本课题组在先前的研究中发现黄边胡蜂毒肽 MP-C 是一种含有 14 个氨基酸的  $\alpha$ -螺旋阳离子抗菌肽,该多肽在中性条件下携带 4 个正电荷。黄边胡蜂毒肽作为胡蜂毒肽的一类分支,

具有广谱的抗菌活性及稳定性。该抗菌肽抗菌机制独特,可破坏细菌细胞膜完整性来杀灭细菌<sup>[35]</sup>。本课题组(数据尚未发表)则通过氨基酸替换的方式,对MP-C进行改造,得到5种MP-C衍生物。在MP-C及其衍生物的结构参数分析中,衍生物的电荷、疏水性、疏水距发生变化。经体内外活性实验验证,MP-C衍生物的抗菌活性与安全性得到提升。其中将MP-C氨基酸序列中第2号位的天冬氨酸(Asn)替换为精氨酸(Arg)得到衍生物Arg<sup>2</sup>MP-C,将第4、11、12号位的赖氨酸(Lys)替换为精氨酸得到Arg<sup>4,11,12</sup>MP-C,这两种精氨酸衍生物相比于原始肽MP-C,能够显著对抗浮游态、被膜态的大肠杆菌ATCC25922与金黄色葡萄球菌ATCC29213。而将MP-C序列中5号位的丙氨酸(Ala)替换为脯氨酸(Pro)得到Pro<sup>5</sup>MP-C,则其细胞毒性与溶血毒性显著降低。因此可推测氨基酸替换会通过改变MP-C结构参数的方式来影响其生物活性,也证明了氨基酸替换是一种有效的抗菌肽改造方式。

此外,抗菌肽的改造不仅限于对结构的改造,也可从剂型方面进行改造<sup>[62]</sup>。以胡蜂毒肽为原料药制成的纳米制剂可以大大增强其靶向性,并降低对机体的危害<sup>[63]</sup>。将抗菌肽加载于二氧化钛纳米管中制成抗菌涂层,可以增强其缓释作用并具有长效的抑菌效果,为经皮种植体类剂型的研发提供新方法<sup>[64]</sup>。将胡蜂毒肽与壳聚糖进行离子交联可加强多肽对耐药菌的体内外抑菌活性。与原始MP-L相比,MP-L的壳聚糖纳米复合物对临床分离的耐药菌株鲍曼不动杆菌的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>显著降低<sup>[65]</sup>。胡蜂毒肽能够促进线粒体膜通透性转换继而导致肿瘤细胞凋亡和坏死,Yamada等<sup>[66]</sup>将MP与多肽GALA一同包裹在转铁蛋白修饰脂质体(transferrin-liposome, Tf-L)中,使药物能够被选

择性地输送至人慢性骨髓性白血病细胞的线粒体中并杀死细胞;将蛋白染料、细胞色素C(cytochrome C, cyt c)、MP及多肽GALA同时包裹在Tf-L中进行实验,结果证明,在激光共聚焦显微镜下可明显观察到肿瘤细胞中线粒体被磺酰罗丹明B(一种蛋白质染料)染色,同时也发现与GALA、Tf-L一同包裹的MP将cyt C从线粒体释放到细胞质中,这也说明了MP具有导向作用。

胡蜂毒肽(polybia-mastoparan I, MPI)对膀胱癌细胞具有显著的抗增殖作用,且对非致瘤性的细胞毒性较低,但由于膀胱壁具有生物屏障以及MPI分子量高等问题阻碍了药物运输。氟化聚合物可有效进行基因与蛋白质等生物大分子的跨膜运输,这使得氟化聚合物在癌症基因治疗方面具有强大潜力<sup>[67]</sup>。研究者们将MPI与氟化聚乙烯亚胺(fluorinated polyethylene imine, F-PEI)混合后,通过自组装可形成MPI/F-PEI纳米颗粒。这种颗粒具有独特的透水和亲水特性,同时具有良好的跨膜、透黏膜和瘤内透脂能力,结果证明,这种自组装颗粒可有效促进药物内吞作用、内体逃逸、生物相容性等,同时显著抑制小鼠膀胱肿瘤的生长,延长小鼠的寿命<sup>[68]</sup>。

## 4 总结与展望

胡蜂毒肽及其衍生物具有较为广泛的抗菌活性,有望成为新型抗菌药物,用于配合或取代传统临床抗菌药。同时胡蜂毒肽的抗炎、抗癌、抗病毒等活性也具有一定的研究价值。然而目前对其研究还处于初级阶段,仍存在许多问题需要解决,比如稳定性较差、活性不高和溶血等问题。研发胡蜂毒肽新剂型,设计或改造纳米载体,制成纳米靶向制剂,能更精准地将胡蜂毒肽递送至治疗部位,增强其治疗效果。

同时,以胡蜂毒肽为模板设计改造修饰新型药物也将是未来重要的研究方向。

## REFERENCES

- [1] DENK-LOBNIG M, WOOD KB. Antibiotic resistance in bacterial communities[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2023, 74: 102306.
- [2] 汪文博, 王冠男, 蔡莎莎. 抗菌肽的抗生物膜机理研究进展[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(7): 1277-1282.  
WANG WB, WANG GN, CAI SS. Current progress in antimicrobial peptides against bacterial biofilms[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2020, 36(7): 1277-1282 (in Chinese).
- [3] 段丛雪, 王彬, 王珊珊, 陈旺, 冯自立. 抗菌肽的结构修饰及活性研究进展[J]. *化学试剂*, 2022, 44(10): 1411-1420.  
DUAN CX, WANG B, WANG SS, CHEN W, FENG ZL. Research progress on structural modification and activity of antimicrobial peptides[J]. *Chemical Reagents*, 2022, 44(10): 1411-1420 (in Chinese).
- [4] CARBONI AL, HANSON MA, LINDSAY SA, WASSERMAN SA, LEMAITRE B. Cecropins contribute to *Drosophila* host defense against a subset of fungal and Gram-negative bacterial infection[J]. *Genetics*, 2022, 220(1): iyab188.
- [5] YE XD, ZHANG HJ, LUO XD, HUANG FY, SUN F, ZHOU LB, QIN CH, DING L, ZHOU HM, LIU X, CHEN ZY. Characterization of the hemolytic activity of mastoparan family peptides from wasp venoms[J]. *Toxins*, 2023, 15(10): 591.
- [6] ZHONG C, ZOU J, MAO WB, YANG P, ZHANG JY, GOU SH, ZHANG Y, LIU H, NI JM. Structure modification of anoplin for fighting resistant bacteria[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 268: 116276.
- [7] RUCZYŃSKI J, PARFIANOWICZ B, MUCHA P, WIŚNIEWSKA K, PIECHOWICZ L, REKOWSKI P. Structure-activity relationship of new chimeric analogs of mastoparan from the wasp venom *Paravespula lewisii*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(15): 8269.
- [8] ALENCAR-SILVA T, DÍAZ-MARTÍN RD, SOUSA dos SANTOS M, SARAIVA RVP, LEITE ML, de OLIVEIRA RODRIGUES MT, POGUE R, ANDRADE R, FALCONI COSTA F, BRITO N, DIAS SC, CARVALHO JL. Screening of the skin-regenerative potential of antimicrobial peptides: clavanin A, clavanin-MO, and mastoparan-MO[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(13): 6851.
- [9] DUQUE HM, dos SANTOS C, BRANGO-VANEGAS J, DÍAZ-MARTÍN RD, DIAS SC, FRANCO OL. Unwrapping the structural and functional features of antimicrobial peptides from wasp venoms[J]. *Pharmacological Research*, 2024, 200: 107069.
- [10] VINHOTE JFC, LIMA DB, de MENEZES RRPB, MELLO CP, de SOUZA BM, HAVT A, PALMA MS, dos SANTOS RP, de ALBUQUERQUE EL, FREIRE VN, MARTINS AMC. Trypanocidal activity of mastoparan from *Polybia paulista* wasp venom by interaction with TcGAPDH[J]. *Toxicon*, 2017, 137: 168-172.
- [11] 杨常艳. 基于深度学习的抗菌肽发现及抗菌活性研究[D]. 兰州: 兰州大学硕士学位论文, 2023.  
YANG CY. Discovery of antimicrobial peptides based on deep learning and study on antimicrobial activity[D]. Lanzhou: Master's Thesis of Lanzhou University, 2023 (in Chinese).
- [12] WANG Q, LIU CJ, CHEN MR, ZHAO J, WANG DX, GAO PF, ZHANG CG, ZHAO HR. Mastoparan M promotes functional recovery in stroke mice by activating autophagy and inhibiting ferroptosis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 174: 116560.
- [13] 叶祥东, 周海梅, 孙芳, 覃陈虎, 陈宗运, 罗旭东. 三种 Mastoparan 胡蜂多肽的抗菌功能和分子优化研究[J]. *湖北医药学院学报*, 2023, 42(5): 469-474.  
YE XD, ZHOU HM, SUN F, QIN CH, CHEN ZY, LUO XD. Study on the Antibacterial Function and Molecular Optimization of Three Wasp Mastoparan Peptides[J]. *Journal of Hubei University of Medicine*, 2023, 42(5): 469-474 (in Chinese).
- [14] 吴嘉莎. 基于靶点的抗菌肽结构改造及其跨膜转运蛋白的挖掘[D]. 郑州: 河南工业大学硕士学位论文, 2023.  
WU JS. Structural modification of antimicrobial peptide based on target and discovery of transmembrane transporters[D]. Zhengzhou: Master's thesis of Henan University of Technology, 2023 (in Chinese).
- [15] RUNGSA P, PEIGNEUR S, JANGPROMMA N, KLAYNONGSRUANG S, TYTGAT J, DADUANG S. In silico and *in vitro* structure-activity relationship of mastoparan and its analogs[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 561.
- [16] CHOI MB, LEE YH. The structure and antimicrobial potential of wasp and hornet (Vespidae) mastoparans: a review[J]. *Entomological Research*, 2020, 50(7): 369-376.
- [17] 杨智源, 金日天, 梁铎, 邱绪建, 杨燊, 林蓉. 源自蜡样芽孢杆菌抗菌肽 DB16 的筛选及其对金黄色葡萄球菌的抑菌机制[J]. *食品科学*, 2024: 1-15.  
YANG ZY, JIN RT, LIANG D, QIU XJ, YANG S, LIN R. Screening of antimicrobial peptide DB16 from *Bacillus cereus* and its antibacterial mechanism against *Staphylococcus aureus*[J]. *Food Science*, 2024: 1-15

- (in Chinese).
- [18] Da SILVA AG Jr, FRIAS IAM, LIMA-NETO RG, FRANCO OL, OLIVEIRA MDL, ANDRADE CAS. Electrochemical detection of gram-negative bacteria through mastoparan-capped magnetic nanoparticle[J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2022, 160: 110088.
- [19] TUŤCHIBAĖV MU, AKHMEDOVA NU, KAZAKOV I, KORNEEV AS, GAGEL'GANS AI. Low molecular weight peptides from the venom of the giant hornet *Vespa orientalis*. Structure and function[J]. *Biokhimiia*, 1988, 53(2): 219-226.
- [20] HIRAI Y, UENO Y, YASUHARA T, YOSHIDA H, NAKAJIMA T. A new mast cell degranulating peptide, *Polistes mastoparan*, in the venom of *Polistes jadwigae*[J]. *Biomedical Research*, 1980, 1(2): 185-187.
- [21] KING TP, JIM SY, WITTKOWSKI KM. Inflammatory role of two venom components of yellow jackets (*Vespula vulgaris*): a mast cell degranulating peptide mastoparan and phospholipase A1[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2003, 131(1): 25-32.
- [22] HISADA M, KONNO K, ITAGAKI Y, NAOKI H, NAKAJIMA T. Advantages of using nested collision induced dissociation/post-source decay with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: sequencing of novel peptides from wasp venom[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2000, 14(19): 1828-1834.
- [23] ARGIOLOS A, PISANO JJ. Isolation and characterization of two new peptides, mastoparan C and crabrolin, from the venom of the European hornet, *Vespa crabro*[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1984, 259(16): 10106-10111.
- [24] HIRAI Y, KUWADA M, YASUHARA T, YOSHIDA H, NAKAJIMA T. A new mast cell degranulating peptide homologous to mastoparan in the venom of Japanese hornet (*Vespa xanthoptera*)[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1979, 27(8): 1945-1946.
- [25] SOUZA BM, MENDES MA, SANTOS LD, MARQUES MR, CÉSAR LMM, ALMEIDA RNA, PAGNOCCA FC, KONNO K, PALMA MS. Structural and functional characterization of two novel peptide toxins isolated from the venom of the social wasp *Polybia paulista*[J]. *Peptides*, 2005, 26(11): 2157-2164.
- [26] KONNO K, KAZUMA K, RANGEL M, STOLARZ-DE-OLIVEIRA J, FONTANA R, KAWANO M, FUCHINO H, HIDE I, YASUHARA T, NAKATA Y. New mastoparan peptides in the venom of the solitary eumenine wasp *Eumenes micado*[J]. *Toxins*, 2019, 11(3): 155.
- [27] 丁靖. 胡蜂毒肽-M 和麦角环肽的合成研究[D]. 成都: 西南交通大学硕士学位论文, 2019.  
DING J. Study on synthesis of vesuvin-M and ergocyclic peptide[D]. Chengdu: Master's Thesis of Southwest Jiaotong University, 2019 (in Chinese).
- [28] 唐昱婷. 生物蛋白 API 和 APL 复合添加对肉鸡生长性能、肠道健康和抗氧化能力的影响[D]. 雅安: 四川农业大学硕士学位论文, 2022.  
TANG YT. Effects of combined addition of biological protein API and APL on growth performance, intestinal health and antioxidant capacity of broilers[D]. Ya'an: Master's Thesis of Sichuan Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [29] 常雅萍. 黄腰胡蜂中抗炎活性成分的挖掘[D]. 大理: 大理大学硕士学位论文, 2023.  
CHANG YP. Excavation of anti-inflammatory active components in wasp[D]. Dali: Master's Thesis of Dali University, 2023 (in Chinese).
- [30] ONTIVEROS-PADILLA L, BATTY CJ, HENDY DA, PENA ES, ROQUE JA 3rd, STIEPEL RT, CARLOCK MA, SIMPSON SR, ROSS TM, ABRAHAM SN, STAATS HF, BACHELDER EM, AINSLIE KM. Development of a broadly active influenza intranasal vaccine adjuvanted with self-assembled particles composed of mastoparan-7 and CpG[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1103765.
- [31] 王希通. 胡蜂毒优化肽-紫杉醇结合物的研究[D]. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2022.  
WANG XT. Study on optimized peptide-paclitaxel conjugate of vespa venom[D]. Nanjing: Master's Thesis of Nanjing University of Chinese Medicine, 2022 (in Chinese).
- [32] WEN XX, GONGPAN PC, MENG YC, NIEH JC, YUAN HL, TAN K. Functional characterization, antimicrobial effects, and potential antibacterial mechanisms of new mastoparan peptides from hornet venom (*Vespa ducalis*, *Vespa mandarina*, and *Vespa affinis*)[J]. *Toxicon*, 2021, 200: 48-54.
- [33] KUMAR P, KIZHAKKEDATHU JN, STRAUS SK. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo*[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(1): 4.
- [34] 杨晨远, 于子川, 秦迪, 高媛媛. 抗菌肽的结构分析、抗菌机制及改造应用的研究进展[J]. *微生物学报*, 2024, 64(7): 2242-2259.  
YANG CY, YU ZC, QIN D, GAO YY. Research progress in structures, mechanisms, and modification of antimicrobial peptides[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2024, 64(7): 2242-2259 (in Chinese).
- [35] CHEN XL, ZHANG LY, WU Y, WANG L, MA CB, XI XP, BININDA-EMONDS ORP, SHAW C, CHEN TB, ZHOU M. Evaluation of the bioactivity of a



- mastoparan peptide from wasp venom and of its analogues designed through targeted engineering[J]. International Journal of Biological Sciences, 2018, 14(6): 599-607.
- [36] HIRAI Y, YASUHARA T, YOSHIDA H, NAKAJIMA T. A new mast cell degranulating peptide, mastoparan-M, in the venom of the hornet *Vespa mandarinia*[J]. Biomedical Research, 1981, 2(4): 447-449.
- [37] LI ML, LIAO RW, QIU JW, WANG ZJ, WU TM. Antimicrobial activity of synthetic all-D mastoparan M[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2000, 13(3): 203-208.
- [38] IRAZAZABAL LN, PORTO WF, RIBEIRO SM, CASALE S, HUMBLLOT V, LADRAM A, FRANCO OL. Selective amino acid substitution reduces cytotoxicity of the antimicrobial peptide mastoparan[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2016, 1858(11): 2699-2708.
- [39] HIRAI Y, YASUHARA T, YOSHIDA H, NAKAJIMA T, FUJINO M, KITADA C. A new mast cell degranulating peptide "mastoparan" in the venom of *Vespa lewisii*[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1979, 27(8): 1942-1944.
- [40] HA YJ, KIM SW, LEE CW, BAE CH, YEO JH, KIM IS, GAL SW, HUR J, JUNG HK, KIM MJ, BANG WY. Anti-*Salmonella* activity modulation of mastoparan V1-a wasp venom toxin-using protease inhibitors, and its efficient production via an *Escherichia coli* secretion system[J]. Toxins, 2017, 9(10): 321.
- [41] 王正宏. 动物沙门氏菌病的临床表现与实验室检验[J]. 今日畜牧兽医, 2019, 35(10): 87.
- WANG ZH. Clinical manifestations and laboratory tests of animal salmonellosis[J]. Today Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2019, 35(10): 87 (in Chinese).
- [42] SILVA JC, NETO LM, NEVES RC, GONÇALVES JC, TRENTINI MM, MUCURY-FILHO R, SMIDT KS, FENSTERSEIFER IC, SILVA ON, LIMA LD, CLISSA PB, VILELA N, GUILHELMELLI F, SILVA LP, RANGEL M, KIPNIS A, SILVA-PEREIRA I, FRANCO OL, JUNQUEIRA-KIPNIS AP, BOCCA AL, et al. Evaluation of the antimicrobial activity of the mastoparan Polybia-MPII isolated from venom of the social wasp *Pseudopolybia vespiceps* testacea (Vespidae, Hymenoptera)[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017, 49(2): 167-175.
- [43] GALEANE MC, GOMES PC, L SINGULANI J, de SOUZA BM, PALMA MS, MENDES-GIANNINI MJ, ALMEIDA AM. Study of mastoparan analog peptides against *Candida albicans* and safety in zebrafish embryos (*Danio rerio*)[J]. Future Microbiology, 2019, 14:
- [44] SINGULANI JL, GALEANE MC, RAMOS MD, GOMES PC, dos SANTOS CT, de SOUZA BM, PALMA MS, FUSCO ALMEIDA AM, MENDES GIANNINI MJS. Antifungal activity, toxicity, and membranolytic action of a mastoparan analog peptide[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 419.
- [45] KIM Y, SON M, NOH EY, KIM S, KIM C, YEO JH, PARK C, LEE KW, BANG WY. MP-V1 from the venom of social wasp *Vespa vulgaris* is a *de novo* type of mastoparan that displays superior antimicrobial activities[J]. Molecules, 2016, 21(4): 512.
- [46] MEMARIANI H, MEMARIANI M, POURMAND MR. Venom-derived peptide Mastoparan-1 eradicates planktonic and biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates[J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 119: 72-80.
- [47] 李新圃, 王胜义, 杨峰, 崔东安, 罗金印, 李宏胜. 金黄色葡萄球菌生物膜感染机制及药物作用研究进展[J]. 动物医学进展, 2020, 41(4): 99-103.
- LI XP, WANG SY, YANG F, CUI DA, LUO JY, LI HS. Advances in infection mechanism and drug action of *Staphylococcus aureus* biofilm[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2020, 41(4): 99-103 (in Chinese).
- [48] 朱春玲. 抗菌肽 MPX 抵御猪胸膜肺炎放线杆菌感染的作用研究[D]. 新乡: 河南科技学院硕士学位论文, 2020.
- ZHU CL. Study on the effect of antimicrobial peptide MPX against *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in pigs[D]. Xinxiang: Master's Thesis of Henan Institute of Science and Technology, 2020 (in Chinese).
- [49] 朱春玲. 治疗牛睾丸炎抗菌肽的筛选及其效果评价[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2023.
- ZHU CL. Screening and evaluation of antibacterial peptides for bovine testitis[D]. Changchun: Doctoral Dissertation of Jilin University, 2023 (in Chinese).
- [50] YASUHARA T, NAKAI T, FUJIKI Y. Purification and characterization of protease M, a yeast mitochondrial nucleotide-stimulated metal protease: its identification as *CYMI* gene product, a mitochondrial presequence peptidase[J]. Journal of Biochemistry, 2022, 172(5): 277-292.
- [51] ZHAO XQ, WANG L, ZHU CL, XIA XJ, ZHANG SP, WANG YM, ZHANG HH, XU YZ, CHEN SJ, JIANG JQ, LIU SQ, WU YD, WU XL, ZHANG GP, BAI YY, FOTINA H, HU JH. The antimicrobial peptide mastoparan X protects against enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 infection, inhibits inflammation, and enhances the intestinal epithelial barrier[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 644887.

- [52] YAN YB, YU LQ, CHEN BY, CAO CA, ZHAO HR, WANG Q, XIE D, XI YM, ZHANG CG, CHENG JD. Mastoparan M suppressed NLRP3 inflammasome activation by inhibiting MAPK/NF- $\kappa$ B and oxidative stress in gouty arthritis[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2023, 16: 6179-6193.
- [53] HILCHIE AL, SHARON AJ, HANEY EF, HOSKIN DW, BALLY MB, FRANCO OL, CORCORAN JA, HANCOCK REW. Mastoparan is a membranolytic anti-cancer peptide that works synergistically with gemcitabine in a mouse model of mammary carcinoma[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2016, 1858(12): 3195-3204.
- [54] Da SILVA AMB, SILVA-GONÇALVES LC, OLIVEIRA FA, ARCISIO-MIRANDA M. Pro-necrotic activity of cationic mastoparan peptides in human glioblastoma multiforme cells[J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(7): 5490-5504.
- [55] ZHANG CY, LI X, XING ZJ, ZHONG HL, YU DB, YU R, DENG X. Plasma metabolites-based design of long-acting peptides and their anticancer evaluation[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 631: 122483.
- [56] BHATTACHARJYA S, STRAUS SK. Design, engineering and discovery of novel  $\alpha$ -helical and  $\beta$ -boomerang antimicrobial peptides against drug resistant bacteria[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5773.
- [57] 宋雪莹, 高圣玥, 李平, 李静, 宋岩, 佟桂芝. 抗菌肽的来源与作用机理及应用[J]. *动物医学进展*, 2024, 45(4): 112-115.  
SONG XY, GAO SY, LI P, LI J, SONG Y, TONG GZ. Source, mechanism and application of antibacterial peptides[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2024, 45(4): 112-115 (in Chinese).
- [58] 王晨, 冯兰, 于海宁, 王义鹏. Cathelicidins 结构与功能的关系及其分子设计研究进展[J]. *生物工程学报*, 2017, 33(1): 27-35.  
WANG C, FENG L, YU HN, WANG YP. Relationship between structure and function of cathelicidins and their molecular design: a review[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2017, 33(1): 27-35 (in Chinese).
- [59] YANG MJ, LIN WY, LIN CH, SHYU CL, HOU RF, TU WC. Enhancing antimicrobial activity of mastoparan-B by amino acid substitutions[J]. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2013, 16(4): 349-355.
- [60] 翟培, 韩晋辉, 潘晓瑜. 基于天蚕素 A 和胡蜂毒素的杂合肽设计及活性鉴定[J]. *中国畜牧兽医*, 2020, 47(9): 3006-3013.  
ZHAI P, HAN JH, PAN XY. Design and activity identification of hybrid peptide based on cecropin A and mastoparan[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2020, 47(9): 3006-3013 (in Chinese).
- [61] ARIAS-OROZCO P, YI YH, RUIJNE F, CEBRIÁN R, KUIPERS OP. Investigating the specificity of the dehydration and cyclization reactions in engineered lanthipeptides by synechococcal SyncM[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2023, 12(1): 164-177.
- [62] 于伟康, 张珊珊, 杨占一, 王家俊, 单安山. 超分子多肽自组装在生物医学中的应用[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(7): 2240-2255.  
YU WK, ZHANG SS, YANG ZY, WANG JJ, SHAN AS. Application of supramolecular peptide self-assembly in biomedicine[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2021, 37(7): 2240-2255 (in Chinese).
- [63] 康芷若, 王如霞, 陈梦涵, 梁寅峰, 张路遥, 张德显, 刘明春. 纳米材料作为抗菌肽递送载体的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(6): 97-102.  
KANG ZR, WANG RX, CHEN MH, LIANG YF, ZHANG LY, ZHANG DX, LIU MC. Progress on nanomaterials as vehicles for delivery of antimicrobial peptides[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2021, 42(6): 97-102 (in Chinese).
- [64] 苗强, 郑亚飞, 夏雨凝, 张薇, 王菁, 马赛, 马楚凡. 二氧化钛纳米管/抗菌肽控释系统的构建及初步性能研究[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(9): 871-874.  
MIAO Q, ZHENG YF, XIA YN, ZHANG W, WANG J, MA S, MA CF. Construction and characterization of TiO<sub>2</sub> nanotube coating with controlled releasing antibacterial peptide[J]. *Journal of Oral Science Research*, 2020, 36(9): 871-874 (in Chinese).
- [65] HASSAN A, IKRAM A, RAZA A, SAEED S, ZAFAR PARACHA R, YOUNAS Z, KHADIM MT. Therapeutic Potential of Novel Mastoparan-Chitosan Nanoconstructs Against Clinical MDR *Acinetobacter baumannii*: in silico, in vitro and in vivo Studies[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, 16: 3755-3773.
- [66] YAMADA Y, SHINOHARA Y, KAKUDO T, CHAKI S, FUTAKI S, KAMIYA H, HARASHIMA H. Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 303(1/2): 1-7.
- [67] CATALDO A, CHVOJKA M, PARK G, ŠINDELÁŘ V, GABBAI FP, BUTLER SJ, VALKENIER H. Transmembrane transport of fluoride studied by time-resolved emission spectroscopy[J]. *Chemical Communications*, 2023, 59(28): 4185-4188.
- [68] LI GZ, LEI QF, WANG F, DENG DS, WANG SP, TIAN LL, SHEN WW, CHENG YY, LIU Z, WU S. Fluorinated polymer mediated transmucosal peptide delivery for intravesical instillation therapy of bladder cancer[J]. *Small*, 2019, 15(25): e1900936.

(本文责编 郝丽芳)