抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗菌肽的研究进展Δ

王昱璇[1*]，郭伟昌[2]，陈　诚[3]，罗　瑶[1]，肖亚雄[4]，李江涛[5#]（1.宜宾市第一人民医院医务科，四川 宜宾　644000；2.宜宾市第一人民医院血管外科，四川 宜宾　644000；3.宜宾市第一人民医院药学部，四川 宜宾　644000；4.宜宾市第一人民医院中心实验室，四川 宜宾　644000；5.宜宾市第一人民医院风湿免疫科，四川 宜宾　644000）

中图分类号　R965；TQ465.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）05-0636-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.23

摘　要　金黄色葡萄球菌是一种具有较强致病力的革兰氏阳性菌，随着抗菌药物的广泛使用，其多重耐药性逐渐提高，其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）已成为院内和社区感染的重要病原菌之一。抗菌肽是一种短肽，具有抗菌效果好、不易产生耐药性等优势，近年来得到广泛研究。本研究通过对抗菌肽的作用机制及不同来源抗MRSA抗菌肽的相关研究进行总结，发现抗菌肽的作用机制包括作用于细菌细胞膜、细胞内和细胞壁等。除在动物、植物、微生物中分离得到抗MRSA感染的抗菌肽外，还可通过人工合成得到抗菌肽。其中动物来源的GHa衍生肽、植物来源的Ib-AMP4、微生物来源的Ph-SA、人工合成的抗菌肽LLKLLLKLL-NH_2等，因其抗菌效果好、杀菌速度快、毒性低，均有望成为抗MRSA感染的候选药物。

关键词　耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；抗菌肽；作用机制；耐药性

Research progress on antimicrobial peptides against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

WANG Yuxuan[1], GUO Weichang[2], CHEN Cheng[3], LUO Yao[1], XIAO Yaxiong[4], LI Jiangtao[5] (1. Department of Medical Affairs, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China; 2. Dept. of Vascular Surgery, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China; 4. Central Laboratory, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China; 5. Dept. of Rheumatology and Immunology, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China)

ABSTRACT　*Staphylococcus aureus* is a Gram-positive bacterium with strong pathogenicity. With the widespread use of antibiotics, its multi-drug resistance has gradually increased. Among them, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is one of the main pathogens of hospital and community infections. Antimicrobial peptides are short-chain peptides with good antibacterial effects and low drug resistance, which have been widely studied in recent years. This study summarizes the mechanism of action of antimicrobial peptides and related study on antimicrobial peptides against MRSA from different sources. It is found that the mechanisms of action of antimicrobial peptides include targeting bacterial cell membranes, bacterial cells, and bacterial cell walls, etc. Besides isolating antimicrobial peptides with anti-MRSA activity from animals, plants, and microorganisms, antimicrobial peptides can also be obtained through synthetic methods. Among them, GHa-derived peptides from animal sources, Ib-AMP4 from plant sources, Ph-SA from microbial sources, the synthetic peptide LLKLLLKLL-NH_2, and so on, due to their effective antibacterial activity, rapid bactericidal speed, and low toxicity, are promising candidates for anti-MRSA drugs.

KEYWORDS　methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; antimicrobial peptides; mechanism of action; drug resistance

金黄色葡萄球菌*Staphylococcus aureus*是一种具有较强致病力的革兰阳性菌，能够引起皮肤软组织感染、血流感染及全身各脏器感染，当机体免疫功能低下或者免疫屏障如皮肤、肠道等受到破坏时可导致菌血症、脓毒血症、脑膜炎等，严重威胁人类生命健康[1]。随着抗菌药物的广泛使用，金黄色葡萄球菌的多重耐药性逐渐提高，1961年临床上首次发现了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）。MRSA从被发现至今，其感染几乎遍及全球，已成为院内和社区感染的重要病原菌之一。目前，临床上治疗MRSA感染的首选药物是万古霉素，但由于万古霉素治疗窗窄、治疗指数低，在组织中的渗透力差，并有明显的肾毒性、耳毒性等，限制了其临床使用[2]。因此，针对金黄色葡萄球菌耐药性问题而研发新的抗菌药物非常必要。

Δ**基金项目**　四川省医学科研课题（No.S23039）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：微生物与生化药学。E-mail：594183157@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士生导师，博士。研究方向：药物临床试验、风湿免疫性疾病的基础与临床研究。E-mail：hxyyljt@163.com

抗菌肽作为一种短肽，由20～60个氨基酸残基组成，具有两亲性和阳离子性，其分子量小、生物活性广，可抗细菌、真菌、病毒及抗炎；由于许多抗菌肽通过破坏细菌的细胞膜来杀死细菌，因此其被认为不太可能诱导耐药性而被广泛评估为一种新型抗菌药物[3]。基于此，抗菌肽已成为近些年来国内外的研究热点。本研究通过查阅相关文献，对抗菌肽的作用机制及其抗MRSA感染的研究现状进行总结，以期为抗菌肽的临床应用及抗MRSA感染的新药研发提供参考依据。

1 抗菌肽的作用机制

抗菌肽的作用机制主要包括以下几个类型：(1)作用于细菌细胞膜；(2)作用于细菌细胞内；(3)作用于细菌细胞壁；(4)其他机制[4－5]。

1.1 作用于细菌细胞膜

抗菌肽作用于细菌的细胞膜研究，其常见模型为桶-板模型、环孔模型、地毯模型、聚集模型[6]。在桶-板模型中，抗菌肽在细胞膜表面发生聚集，垂直覆盖在细胞膜表面，在细胞膜上形成一种形似木桶的通道。抗菌肽的疏水部分通向细胞膜内并与膜脂相互作用，而亲水部分紧贴通道内壁，该结构增加了细胞膜的通透性，使细胞内容物大量泄漏，导致细菌细胞死亡。

在环孔模型中，抗菌肽在细胞膜表面发生聚集，插入脂质双分子层中，其疏水部分与细胞膜脂质层结合，共同环绕在亲水部分的孔洞上，使得细菌细胞膜被破坏，细胞内的生物大分子以及脂质体发生外漏。同时，抗菌肽由此进入细菌细胞中，通过破坏细菌细胞内的正常功能，引起细菌死亡。

在地毯模型中，抗菌肽平铺覆盖在细胞膜表面，随着其浓度的增加，大量抗菌肽聚集在细胞膜表面，从而破坏细胞膜磷脂层的稳定性。当抗菌肽浓度达到一定程度时，会在细胞膜表面形成“地毯”结构，最终导致细菌细胞膜磷脂层发生崩解，引起细菌细胞死亡。

在聚集模型中，抗菌肽与细菌细胞膜上的靶点结合，形成肽-磷脂分子复合物，继而在膜上形成聚集通道，增加细胞膜的渗透性，使细胞内容物大量外泄，导致细菌细胞死亡。

1.2 作用于细菌细胞内

抗菌肽的细胞内途径与传统的抗生素作用机制相似，主要是通过与细菌细胞内的各种大分子相互作用而影响细胞功能，如破坏蛋白质合成、影响核酸复制、影响酶活性和细胞壁生成等[7]。

1.3 作用于细菌细胞壁

抗菌肽通过抑制位于细胞膜上的细胞壁合成蛋白，使细菌的细胞壁合成受阻，最终导致细菌死亡[8]。

1.4 其他机制

抗菌肽除了以上几种抗菌机制外，目前还被发现有许多新的抗菌机制，如阻断肽聚糖的合成以及氧化磷酸化相关基因的表达[9]、免疫调节[10]、与脂多糖结合从而抑制细菌生长[11]等。

2 不同来源抗MRSA抗菌肽的相关研究

抗MRSA抗菌肽的来源较为广泛，在动物、植物、微生物中均可分离出天然抗菌肽；此外，以天然抗菌肽作为模板，还可通过人工合成得到抗菌肽。在天然抗菌肽中，动物来源的抗菌肽占比最高(75.65%)，其次是植物来源的抗菌肽(13.5%)和细菌来源的抗菌肽(8.53%)[12]。

2.1 动物来源的抗MRSA抗菌肽

动物来源的抗菌肽根据来源可分为哺乳动物抗菌肽、两栖动物抗菌肽、鱼类抗菌肽、昆虫抗菌肽等[13]。

2.1.1 抗菌肽LL-37

人体内主要产生两大类抗菌肽：defensin家族肽和cathelicidin家族肽。其中defensin家族肽的成员较多，而cathelicidin家族肽只有1种抗菌肽产物LL-37[14]。丁静等[15]通过对LL-37进行研究发现，其对MRSA的最低抑制浓度(minimum inhibitory concentration，MIC)为12.5 μmol/L，且其对细菌生物膜的形成具有抑制作用，在0.625 μmol/L(1/20 MIC)时就能抑制MRSA的初始黏附定植行为，并且该抑制作用随着LL-37浓度的增加而增强。

2.1.2 抗菌肽GW18

金环蛇抗菌肽cathelicidin-BF是一种从金环蛇蛇毒中分离出的抗菌肽。Yuan等[16]在cathelicidin-BF的研究基础上设计了一种新型抗菌肽GW18。该研究发现，GW18对MRSA的MIC为1.32 μmol/L，与万古霉素的MIC(0.54～2.16 μmol/L)相似；同时，当小鼠感染MRSA后，使用4 mg/kg的GW18可显著抑制MRSA向血液和肺的传播。此外，该研究还通过对小鼠注射不同剂量的GW18，发现即使在40 mg/kg的高剂量下，GW18也未对小鼠造成急性毒性。

2.1.3 抗菌肽GK-19

Song等[17]设计并评价了一种新的蝎毒抗菌肽类似物GK-19，其对MRSA的MIC为5 μmol/L，且具有较高的安全性；对几种正常哺乳动物的细胞研究显示，GK-19在10 μmol/L和100 μmol/L的浓度下几乎都不会产生细胞毒性和溶血毒性；同时，用GK-19处理后的小鼠，其主要器官切片在短期(1 d)或长期(7 d)时间内均未出现组织损伤、坏死或炎症，且其肝肾功能测试结果与健康小鼠没有差异；此外，通过小鼠烫伤模型还发现，GK-19的体内抗菌效果较强，在促进MRSA引起的软组织感染的伤口愈合方面与克林霉素相当，且其还能穿透皮肤进入感染部位根除MRSA。

2.1.4　抗菌肽GL13K

抗菌肽GL13K是一种由人腮腺分泌蛋白衍生物BPIFA2修饰而成的由13个氨基酸残基组成的多肽，具有良好的生物相容性[18]。与其他抗菌肽类似，GL13K可以通过不同方式与细菌的细胞膜相互作用，导致其破裂，还可以抑制细菌形成生物膜[19—20]。Li等[21]使用硅烷偶联剂KH-550将抗菌肽GL13K共价偶联到以喷砂酸蚀处理过的钛表面上，发现该涂层对MRSA有明显抑菌作用。可见GL13K是一种有效且安全的钛表面改性的抗菌剂。

2.1.5　抗菌肽GHaR6R、GHaR7R、GHaR8R和GHaR9W

Tan等[22]设计了4种从虎纹蛙中克隆得到的Temporin-GHa（GHa）衍生肽，分别是抗菌肽GHaR6R、GHaR7R、GHaR8R和GHaR9W。研究显示，这4种抗菌肽的稳定性强，可抑制细菌细胞膜的形成；除GHaR7R外，其他3种抗菌肽对人红细胞的溶血毒性较低；在人红细胞存在的情况下，GHaR7R、GHaR8R和GHaR9W优先与MRSA相互作用；GHaR6R、GHaR8R和GHaR9W对正常细胞HL-7702和hFOB1.19的毒性较小。由此可见，GHa衍生肽有望成为抗MRSA感染的候选药物。

2.1.6　抗菌肽Brevinin-2ISb

Brevinin-2是抗菌肽家族最早的成员之一，最初是从日本泽蛙中分离出来的[23]。Xie等[24]通过秀丽隐杆线虫感染MRSA模型发现，Brevinin-2ISb作为Brevinin-2抗菌肽家族的一员，具有较好的抗菌活性，接受Brevinin-2ISb治疗后的线虫生存率高于未处理的对照组，所有未处理的线虫均在96 h内死亡，而1/2 MIC和1/4 MIC的Brevinin-2ISb分别能保护（74.5±1.89）%和（67.5±2.31）%的线虫免受MRSA感染致死，可见Brevinin-2ISb在低浓度下能有效抑制MRSA，并能延长受MRSA感染线虫的寿命。此外，Brevinin-2ISb还可通过调控*DAF-2*、*DAF-16*基因的表达，来介导秀丽隐杆线虫对病原微生物的免疫反应，从而增强线虫对MRSA的抗性[25—26]。

2.1.7　抗菌肽CGS19和CGS20

Li等[27]基于海参凝集素的抗菌肽片段设计了两种抗菌肽——CGS19和CGS20，二者对临床分离的MRSA均表现出强大的抗菌活性，MIC为3～6 μmol/L，且能快速杀菌，可有效减少小鼠焦痂中的MRSA数量。该研究还发现，CGS19和CGS20不仅能通过破坏细胞膜的完整性来杀死细菌，还可通过与叶酸代谢途径中的关键酶四氢叶酸还原酶结合，从而抑制MRSA的叶酸途径。由此可见，CGS19和CGS20具有开发为针对MRSA感染的主要候选药物的前景。

2.2　植物来源的抗MRSA抗菌肽

Flórez-Castillo等[28]研究发现，一种来源于凤仙花种子的净电荷为+6的植物防御抗菌肽Ib-AMP4具有较强的抗菌效果。Sadelaji等[29]对该抗菌肽的抗菌活性进行研究，发现当小鼠的皮肤以及腹腔感染MRSA后，与未接受Ib-AMP4治疗的小鼠相比，接受Ib-AMP4治疗的小鼠的感染得到了有效控制。

2.3　微生物来源的抗MRSA抗菌肽

微生物来源抗菌肽是指从细菌、霉菌、真菌等的代谢物中被发现的抗菌肽，包括糖肽、脂肽、环形肽等。

2.3.1　抗菌肽Ph-SA

大肠杆菌素E1家族是由大肠杆菌产生的细菌素，如将大肠杆菌素插入其他细菌的细胞膜，可能对其产生杀菌作用。信息素是由细菌分泌的一种多肽，用于调节蛋白的合成，这种调节作用研究的代表性模型之一是AgrD。Qiu等[30]构建了由AgrD1和大肠杆菌素Ⅰa组成的融合蛋白/抗金黄色葡萄球菌工程多肽Ph-SA。黄艳等[31]研究发现，Ph-SA对MRSA具有较好的抗菌效果，MIC_{50}为8 mg/L，对其进行相对分子质量校正后发现其对MRSA的抗菌活性是万古霉素的12倍；小鼠体内研究发现，在对Ph-SA的MIC_{50}值进行相对分子质量校正后，其抗菌活性是万古霉素的59倍；同时，Ph-SA的安全性较高，对体外培养出的人肝细胞和肾细胞均无细胞毒性，对小鼠的肝、肾、脾脏也无损伤。因此，Ph-SA有望成为一种安全性好、抗菌作用强的抗菌肽。

2.3.2　抗菌肽AMP-jsa9

Deng等[32—33]在研究中分离了一种由多黏类芽孢杆菌JSa-9产生的抗菌肽AMP-jsa9，并证明了其对革兰氏阳性细菌和真菌具有广泛的抗菌活性。Han等[34]研究发现，AMP-jsa9能够通过破坏MRSA生物膜，从而杀死MRSA；另外，AMP-jsa9还可上调MRSA感染小鼠体内血管内皮生长因子和内皮型一氧化氮合成酶的表达，从而加速组织修复和伤口愈合。

2.3.3　抗菌肽NNS4-3

Sermkaew等[35]从菌株编号为NNS4-3的地衣芽孢杆菌中提取了一种抗菌肽，并以其菌株编号直接命名，同时发现该抗菌肽对MRSA有显著的抗菌活性，MIC为1～16 μg/mL。此外，该研究还发现NNS4-3在高温、蛋白水解酶、表面活性剂和不同pH值处理下的稳定性均良好。

2.4　合成的抗MRSA抗菌肽

2.4.1　抗菌肽LLKLLLKLL-NH_2

Ang等[36]通过对线性12残基合成肽（KKLLKWLLKLL-NH_2）的研究，设计了一种新型抗菌肽LLKLLLKLL-NH_2，该抗菌肽对一系列临床MRSA分离株具有抗菌活性，可快速杀菌，最低杀菌浓度为1.56

μmol/L。同时，该研究还发现LLKLLLKLL-NH_2对人皮肤成纤维细胞无细胞毒性，提示其有望成为治疗MRSA感染的较为理想的新药。

2.4.2　新木脂素-抗菌肽模拟偶联物Ⅲ5和Ⅲ15

Yang等[37]通过分子剪接方法设计了一系列新木脂素-抗菌肽模拟偶联物，其中Ⅲ5和Ⅲ15对MRSA分离株表现出优异的抗菌活性，且杀菌速度快；同时，在MRSA感染的小鼠败血症模型中还发现，Ⅲ5和Ⅲ15具有低毒性和较好的体内抗菌效果，其抗菌效果与万古霉素相当。

3　结语

抗菌肽异于传统抗菌药物的作用机制，使其在对抗细菌耐药性方面具有更好的效果与应用前景。如上文所述，人们对抗MRSA感染的抗菌肽研究日益增多，在动物、植物、微生物中均发现了抗MRSA感染的抗菌肽，此外还可通过人工合成得到抗菌肽。其中，动物来源的GHa衍生肽、植物来源的Ib-AMP4、微生物来源的Ph-SA、人工合成的抗菌肽LLKLLLKLL-NH_2等，因其抗菌效果好、杀菌速度快、毒性低，均有望成为抗MRSA感染的候选药物。

参考文献

[1] DÜLGER D, EKİCİ S, ALBUZ Ö, et al. Investigation of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in hospital employees and rapid detection of PVL and MecA genes by RT-PCR[J]. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 2020, 31(1): 47-51.

[2] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Executive summary with focus on pediatrics: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Pediatr Med, 2020, 3: 17.

[3] MOOKHERJEE N, ANDERSON M A, HAAGSMAN H P, et al. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(5): 311-332.

[4] XUAN J Q, FENG W G, WANG J Y, et al. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections [J]. Drug Resist Updat, 2023, 68: 100954.

[5] MEMARIANI M, MEMARIANI H, MORAVVEJ H, et al. Anticandidal activity and mechanism of action of several cationic chimeric antimicrobial peptides[J]. Int J Pept Res Ther, 2023, 29(3): 50.

[6] ZHANG Q Y, YAN Z B, MENG Y M, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 48.

[7] CHEN N, JIANG C. Antimicrobial peptides: structure, mechanism, and modification[J]. Eur J Med Chem, 2023, 255: 115377.

[8] POGLIANO J, POGLIANO N, SILVERMAN J A. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins[J]. J Bacteriol, 2012, 194(17): 4494-4504.

[9] 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 [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17755.

[10] HÅKANSSON J, MAHLAPUU M, EKSTRÖM L, et al. Effect of lactoferrin peptide (PXL01) on rabbit digit mobility after flexor tendon repair[J]. J Hand Surg Am, 2012, 37(12): 2519-2525.

[11] SUBBALAKSHMI C, SITARAM N. Mechanism of antimicrobial action of indolicidin[J]. FEMS Microbiol Lett, 1998, 160(1): 91-96.

[12] HAZAM P K, GOYAL R, RAMAKRISHNAN V. Peptide based antimicrobials: design strategies and therapeutic potential[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2019, 142: 10-22.

[13] 张丽慧，雷茹林，胡美忠. 抗菌肽的来源、活性及作用机制最新研究进展[J]. 食品安全质量检测学报，2023，14(9)：1-8.
ZHANG L H, LEI R L, HU M Z. Research progress on the source, activity and mechanism of antimicrobial peptides[J]. J Food Saf Qual, 2023, 14(9): 1-8.

[14] FAHY R J, WEWERS M D. Pulmonary defense and the human cathelicidin hCAP-18/LL-37[J]. Immunol Res, 2005, 31(2): 75-89.

[15] 丁静，王玉芝，沈娟，等. 抗菌肽LL-37对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜的抑制作用[J]. 广东药学院学报，2016，32(4)：498-502.
DING J, WANG Y Z, SHEN J, et al. Effect of human antimicrobial peptide LL-37 on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. J Guangdong Pharm Univ, 2016, 32(4): 498-502.

[16] YUAN B Q, LU X Y, YANG M, et al. A designed antimicrobial peptide with potential ability against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1029366.

[17] SONG C H, WEN R C, ZHOU J X, et al. Antibacterial and antifungal properties of a novel antimicrobial peptide GK-19 and its application in skin and soft tissue infections induced by MRSA or *Candida albicans*[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(9): 1937.

[18] ABDOLHOSSEINI M, NANDULA S R, SONG J, et al. Lysine substitutions convert a bacterial-agglutinating pep-

tide into a bactericidal peptide that retains anti-lipopolysaccharide activity and low hemolytic activity[J]. Peptides, 2012, 35(2): 231-238.

[19] BALHARA V, SCHMIDT R, GORR S U, et al. Membrane selectivity and biophysical studies of the antimicrobial peptide GL13K[J]. Biochim Biophys Acta BBA Biomembr, 2013, 1828(9): 2193-2203.

[20] CHEN X, HIRT H, LI Y P, et al. Antimicrobial GL13K peptide coatings killed and ruptured the wall of *Streptococcus gordonii* and prevented formation and growth of biofilms[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111579.

[21] LI Y S, CHEN R Y, WANG F S, et al. Antimicrobial peptide GL13K immobilized onto SLA-treated titanium by silanization: antibacterial effect against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. RSC Adv, 2022, 12(11): 6918-6929.

[22] TAN X C, XIE S H, JIN X, et al. Four temporin-derived peptides exhibit antimicrobial and antibiofilm activities against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2022, 54(3): 350-360.

[23] MORIKAWA N, HAGIWARA K, NAKAJIMA T. Brevinin-1 and-2, unique antimicrobial peptides from the skin of the frog, *Rana brevipoda porsa*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 189(1): 184-190.

[24] XIE H, NIE X, ZHAN Y H, et al. The antimicrobial peptide Brevinin-2ISb enhances the innate immune response against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* by activating DAF-2/DAF-16 signaling in *Caenorhabditis elegans*, as determined by *in vivo* imaging [J]. J Bio-X Res, 2020, 3(4): 205-218.

[25] XIE H, ZHAN Y H, CHEN X L, et al. Brevinin-2 drug family: new applied peptide candidates against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and their effects on Lys-7 expression of innate immune pathway DAF-2/DAF-16 in *Caenorhabditis elegans*[J]. Appl Sci, 2018, 8(12): 2627.

[26] ZHI L T, YU Y L, LI X Y, et al. Molecular control of innate immune response to *Pseudomonas aeruginosa* infection by intestinal Let-7 in *Caenorhabditis elegans*[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006152.

[27] LI C L, ZHOU Z Y, WANG W T, et al. Development of antibacterial peptides with membrane disruption and folate pathway inhibitory activities against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Med Chem, 2024, 67(2): 1044-1060.

[28] FLÓREZ-CASTILLO J M, ROPERO-VEGA J L, PERULLINI M, et al. Biopolymeric pellets of polyvinyl alcohol and alginate for the encapsulation of Ib-M6 peptide and its antimicrobial activity against *E. coli*[J]. Heliyon, 2019, 5(6): e01872.

[29] SADELAJI S, GHAZNAVI-RAD E, SADOOGH ABBASIAN S, et al. Ib-AMP4 antimicrobial peptide as a treatment for skin and systematic infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. Iran J Basic Med Sci, 2022, 25(2): 232-238.

[30] QIU X Q, WANG H, LU X F, et al. An engineered multi-domain bactericidal peptide as a model for targeted antibiotics against specific bacteria[J]. Nat Biotechnol, 2003, 21(12): 1480-1485.

[31] 黄艳, 张杰, 戴萍, 等. 抗金黄色葡萄球菌工程多肽体内外抗菌活性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2004, 35(6): 749-752.
HUANG Y, ZHANG J, DAI P, et al. Study on *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of pheromonicin-SA[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2004, 35(6): 749-752.

[32] DENG Y, LU Z X, BI H, et al. Isolation and characterization of peptide antibiotics LI-F04 and polymyxin B6 produced by *Paenibacillus polymyxa* strain JSa-9[J]. Peptides, 2011, 32(9): 1917-1923.

[33] DENG Y, LU Z X, LU F X, et al. Identification of LI-F type antibiotics and di-n-butyl phthalate produced by *Paenibacillus polymyxa*[J]. J Microbiol Methods, 2011, 85(3): 175-182.

[34] HAN J Z, MA Z, GAO P, et al. The antibacterial activity of LI-F type peptide against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro* and inhibition of infections in murine scalded epidermis[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2018, 102(5): 2301-2311.

[35] SERMKAEW N, ATIPAIRIN A, WANGANUTTARA T, et al. A novel bacitracin-like peptide from mangrove-isolated *Bacillus paralicheniformis* NNS4-3 against MRSA and its genomic insights[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(8): 716.

[36] ANG Q A, ARFAN G, ONG C Y F, et al. Designing a leucine-rich antibacterial nonapeptide with potent activity against mupirocin-resistant MRSA via a structure-activity relationship study[J]. Chem Biol Drug Des, 2021, 97(6): 1185-1193.

[37] YANG R G, HOU E H, CHENG W Q, et al. Membrane-targeting neolignan-antimicrobial peptide mimic conjugates to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections[J]. J Med Chem, 2022, 65(24): 16879-16892.

(收稿日期: 2024-09-13　修回日期: 2025-01-26)
(编辑: 邹丽娟)