

DOI:10.13350/j.cjpb.241227

• 综述 •

蝎毒抗菌肽在病原微生物感染中的作用*

敖日格乐**

(内蒙古民族大学蒙医药学院,国家药品监督管理局中药(蒙药)质量控制重点实验室,内蒙古通辽 028043)

【摘要】 抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs)又称抗菌肽,是一类在自然界生物体中广泛存在且具有多种生物活性的小分子多肽。作为生物体固有免疫系统的关键组成部分,抗菌肽具有广谱抗病毒、抗细菌和抗真菌等生物活性,其抗菌机制独特且不易导致病原微生物产生耐药性,可将代替传统抗生素用于病原性疾病的防治。近年来,越来越多的研究表明,蝎毒抗菌肽在病原微生物感染中起着重要作用。因此,本文就蝎毒抗菌肽在病毒、细菌、真菌等病原微生物感染和相关疾病发生发展中的作用机制进行总结,为研发新型、高效且安全的广谱抗微生物药物提供理论依据和思路。

【关键词】 蝎毒液;抗菌肽;病原微生物;作用机制;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)12-1521-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Dec.;19(12):1521-1524.]

The role of scorpion venom antimicrobial peptides in pathogenic microorganism infections

Aorigele (*School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia Minzu University; NMPA Key Laboratory of Quality Control of Traditional Chinese Medicine (Mongolian Medicine), Tongliao 028043, Inner Mongolia, China*)

【Abstract】 Antimicrobial peptides (AMPs), also known as antibacterial peptides, are a class of small molecular peptides with various biological activities, and are widely existed in living organisms in nature. AMPs typically have a broad-spectrum antibacterial activity against pathogenic microorganisms such as viruses, bacteria and fungi serve as a key components of the innate immune system of organisms. In addition, AMPs can be used as an alternative to traditional antibiotics for treating pathogenic microorganism infections, due to their unique antibacterial mechanisms and low potential to elicit resistance. In recent years, increasing evidence has shown that scorpion venom-derived AMPs plays an important role in pathogenic microorganism infections. Therefore, this article summarizes the mechanisms of action of scorpion venom-derived AMPs in the development of viral, bacterial, fungal and other pathogens infection and related diseases, and provides a theoretical basis and insights for the research and development of new, efficient, broad-spectrum antimicrobial drugs.

【Keywords】 scorpion venom; antimicrobial peptides (AMPs); pathogenic microorganism; mechanism; review

***病原微生物(pathogenic microorganism)主要包括但不限于病毒、细菌、真菌、朊病毒等,是指可造成人和(或)动植物感染疾病的微生物,或称病原体(pathogens)^[1]。随着新的病原微生物不断出现,对现有病原微生物认识不断更新,以及实验室生物安全研究不断深入,我国于2006年制定公布的《人间传染的病原微生物名录》已无法满足当前实验室生物安全管理的需要。为更好落实《中华人民共和国生物安全法》和《病原微生物实验室生物安全管理条例》有关规定,2023年8月,国家卫生健康委员会组织对《人间传染的病原微生物名录》进行修订,并按照《中华人民共和国生物安全法》规定进行更名,形成《人间传染的病原微生物目录》^[2]。该《目录》由病毒、细菌类(细菌、放线菌、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体)和真菌三部分组成,共有508种病原微生物,其中病毒167种、细菌类190种、真菌151种。

1 病原微生物危害程度分类

根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度由高到低,将其依次分为四类^[3](表1所示):第一类病原微生物对个体和群体的危险均高,如天花病毒(Variola virus)、埃博拉病毒(Ebola virus)、猴痘病毒(Mpox virus)等29种;第

二类病原微生物对个体危险高、群体危险低,如新型冠状病毒(SARS-CoV-2)、炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)等77种;第三类病原微生物对个体危险中等、群体危险低,如登革病毒(Dengue virus, DENV)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)等397种;第四类病原微生物无或极低的个体和群体危险,如小鼠白血病病毒(Mouse leukemia virus)、小鼠乳腺瘤病毒(Mouse mammary tumor virus)、豚鼠疱疹病毒(Guinea pig herpes virus)等5种。其中,第一类、第二类病原微生物统称为高致病性病原微生物,总共有106种,包括病毒、细菌类和真菌分别为80、19和7种。

全球化进程的加速推进为各种高致病性传染病的进化和

* **【基金项目】** 内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2024LHMS08065);国家药品监督管理局中药(蒙药)质量控制重点实验室开放基金项目(No. MDK2023028)。

** **【通讯作者(简介)】** 敖日格乐(1982-),男(蒙古族),内蒙古通辽人,博士,讲师,研究方向:蝎毒多肽药物开发研究。E-mail: orgil@imun.edu.cn

传播创造了更为便利的条件。新发、突发传染病是当前全球面临的最主要的卫生安全威胁之一^[4]。自2005年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出“国际关注的突发公共卫生事件(public health emergency of international concern, PHEIC)”的概念以来,历史上共有七次突发公共卫生事件被WHO确定为PHEIC,即甲型H1N1流感(2009年)、野生型脊髓灰质炎(2014年)、西非埃博拉病毒病(2014年)、寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)病(2016年)、刚果民主共和国埃博拉病毒病(2019年)、COVID-19(2019~2020年)、猴痘(2022年)。这些感染性疾病导致全球数以百万计人员死亡,并造成数以万亿美元经济损失,给全球公共卫生工作带来了巨大挑战^[5]。疫苗研究是控制新发、突发传染病最直接、最有效的方式之一。然而,大多数抗感染疫苗产品均面临时间伴随的免疫力减弱(waning immunity)现象^[6]。此外,当前使用的多数疫苗均基于原始病毒株开发,随着具有更高传播力和(或)致病力且获得免疫逃逸能力的病毒突变株不断出现,导致现有疫苗的免疫保护效力下降^[7]。因此,亟待开发出新型、高效且安全的广谱抗微生物药物(antimicrobial drugs),以应对高致病性微生物不断突变、进化导致产生新变异株的威胁。

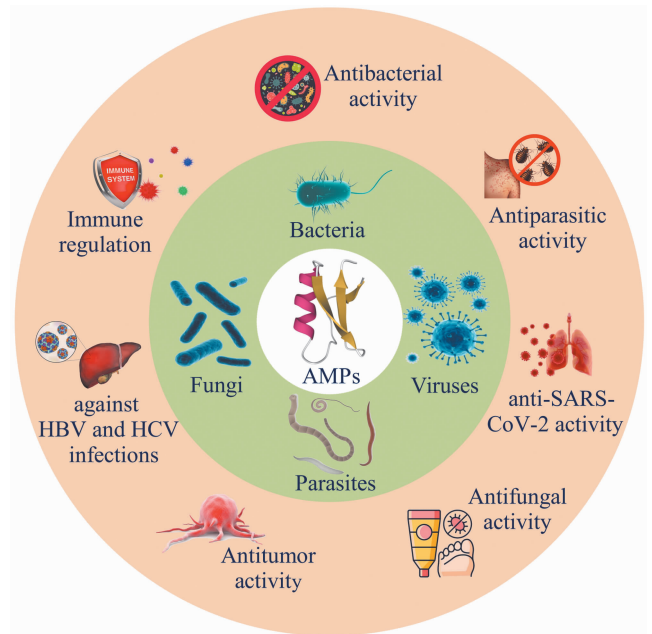


图1 蝎毒抗菌肽在病原体感染中的作用
Fig. 1 The role of scorpion venom AMPs in pathogen infections

表1 病原微生物危害程度分类
Table 1 Hazard classification of pathogenic microorganism

病原微生物 pathogenic microorganism	危害程度分类 Hazard classification				合计 Total
	第一类 Class I	第二类 Class II	第三类 Class III	第四类 Class IV	
病毒	29	51	82	5	167
细菌类	—	19	171	—	190
真菌	—	7	144	—	151
合计 Total	29	77	397	5	

2 蝎毒抗菌肽生物活性及作用机制

蝎毒抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)作为蝎子固有免疫系统的关键组成部分,是通常由10~100个氨基酸残基组成的一类阳离子型、具有 α -螺旋特征的两亲性无二硫键多肽(non-disulfide-bridged peptides, NDBPs)分子,对病毒、细菌和真菌等病原微生物均具有广谱抑制或杀伤作用^[8]。蝎毒抗菌肽还具有独特的抗菌机制,且不易使病原微生物产生耐受性等优点,是理想的新型抗菌剂,具有广阔应用前景(图1)。本文对蝎毒抗菌肽在病毒、细菌和真菌等病原微生物感染过程中发挥的作用机制进行总结,为研发新型、高效且安全的广谱抗微生物药物提供研究思路。

2.1 蝎毒 AMPs 与病毒感染 研究发现,蝎毒抗菌肽具有较强和广谱的抗病毒活性。其可能的作用机制包括^[9]: ①与病毒表面刺突特异性结合,从而阻止病毒侵入易感细胞; ②直接破坏包膜病毒的膜结构,从而降低病毒传染性; ③在细胞内与病毒成分作用,抑制病毒的复制。Mahnam等^[10]采用分子对接和分子动力学模拟分析发现,来源于兵士中杀牛蝎(*Mesobuthus eupeus*)的抗菌肽 Meucin18 能够阻止宿主细胞表面的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体与SARS-CoV-2病毒刺突(Spike, S)蛋白受体结合域(receptor-binding domain, RBD)的结合,从而直接杀死SARS-CoV-2病毒。El-Bitar等^[11]研究发现,南方杀人蝎(*Androctonus australis*)

和阔掌蝎(*Scorpio maurus palmatus*)的毒液对丙型肝炎病毒(*hepatitis C virus, HCV*)均有抗病毒活性,其半抑制浓度(*half maximal inhibitory concentration, IC₅₀*)值分别为6.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和88.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。根据研究结果,这些毒液在金属蛋白酶抑制剂存在时,在60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下是稳定的,但仅在培养基中抑制HCV病毒粒子的释放,并不渗透入胞。Yan等^[12]的研究结果表明,来源于佩氏异距蝎(*Heterometrus petersii*)毒液的Hp1090是一种 α -螺旋两亲性抗菌肽,它通过与病毒包膜直接相互作用,可减少体外HCV的感染(IC_{50} 为7.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$),并阻止其入胞。Zeng等^[13]以来源于壮真蝎(*Euscorplops validus*)的抗菌肽Eval418为模板设计的富含组氨酸的突变体Eval418-FH5,不仅其灭活病毒的能力和抑制病毒吸附能力增强,而且对宿主细胞内单纯疱疹病毒1型(*Herpes simplex virus type, HSV-1*)也具有较高的抑制活性,可以通过阻断HSV-1感染的起始步骤而有效抑制HSV-1的感染。Ghazal等^[14]研究发现,来源于阿氏杀人蝎(*Androctonus amoreuxi*)的抗菌肽AM29A5-syn能有效抑制SARS-CoV-2的复制,并呈剂量依赖性,其 IC_{50} 值为200 nmol/L 。Mucroporin-M1是另一种类型的蝎毒抗菌肽,在体内外检测中它可以选择性地激活丝裂原活化蛋白激酶(*mitogen activated protein kinase, MAPK*)通路,下调肝细胞核因子4 α (*HNF4 α*)的表达,进而抑制乙型肝炎病毒(*hepatitis B virus, HBV*)核心启动子的活性并进一步抑制HBV的复制,其 IC_{50} 值为11 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ^[15]。此外,Mucroporin-M1还对麻疹病毒(*measles virus, MeV*)、冠状病毒(SARS-CoV)和甲型禽流感病毒(H5N1)均有抗病毒活性,以破坏病毒的膜结构而降低病毒传染性,其半数效应浓度(*median effect concentration, EC₅₀*)值分别为7.15、14.46、2.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[16]。Li等^[17]通过原核表达分析得到了重组E. validus毒液多肽Ev37,并对其抗病毒能力研究,发现其与多数蝎毒多肽的抗病毒机制不同,不是通过作用于病毒本身发挥抗病毒功

能,而是通过碱化酸性细胞器,以防止低 pH 依赖的 DENV-2、HCV、ZIKV 和 HSV-1 病毒的膜蛋白与晚期内体 (late endosome) 膜的融合,从而抑制病毒的核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 释放到细胞质后利用宿主的翻译系统合成病毒蛋白质。

2.2 蝎毒 AMPs 与细菌感染 蝎毒抗菌肽的抗菌机制可以概括为两大类^[18]:①细胞膜靶向作用机制;②非膜靶向作用机制。这两种机制中,前者为抗菌肽最常见的作用机制,首先阳离子型抗菌肽与靶细胞表面物质(脂多糖或脂磷壁酸)相互吸引并结合到细菌表面,再与细胞质膜中脂质(如磷脂酰甘油等)相互作用,介导细胞膜破坏而最终导致细菌死亡。后者抗菌肽可分为细菌细胞壁靶向的抗菌肽和细菌细胞内靶向的抗菌肽两类,其中细菌细胞壁靶向的抗菌肽通常选择性地与细胞壁的前体分子(脂质 II)相互作用而抑制细菌细胞壁的形成;而细菌细胞内靶向的抗菌肽一般进入细胞内并积累后,与细胞内靶点(核酸或蛋白质)相结合,抑制细菌核酸和蛋白质的合成,并干扰细胞内重要的代谢过程而杀死细菌。Pedron 等^[19]采用具有疏水性特征的荧光染料 1-N-苯基萘胺 (1-N-phenyl-naphthylamine, NPN) 测定杂交肽 (TV 和 VT) 及其母肽 VmCT1 (来源于墨西哥愈神蝎, *Vaejovis mexicanus*) 对鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 外膜通透性的影响;结果显示,在 VmCT1 (8 $\mu\text{mol/L}$) 和 TV (16 $\mu\text{mol/L}$) 处理鲍曼不动杆菌细胞 45 min 后,荧光强度显著增强,证明 VmCT1 和 TV 能增大细菌外膜的通透性。同时采用膜电位敏感荧光染料 DiSC3(5) 测定抗菌肽对鲍曼不动杆菌细胞膜跨膜电势变化的影响;结果显示,VT 和 TV 导致 DiSC3(5) 荧光信号增强,表明 VT 和 TV 在较低质量浓度下(均为 16 $\mu\text{mol/L}$) 可以作用于细胞膜,引起细菌细胞膜去极化、膜内外电势改变、膜通透性改变、细胞内大分子物质泄漏,最终导致细菌死亡。Cao 等^[20]研究发现,以 BmKn2 为模板设计的突变体 Kn2-7 对临床分离的耐药株更为有效,而且半数溶血值 (half value of hemolysin, HC_{50}) 从 BmKn2 的 90.27 $\mu\text{g/mL}$ 下降到 Kn2-7 的 17.13 $\mu\text{g/mL}$;并通过与金黄色葡萄球菌细胞壁上的脂磷壁酸 (lipoteichoic acid, LTA) 或大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 细胞壁上的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 相结合,从而快速杀死细菌。Amorim-Carmo 等^[21]研究发现,以 Stigmurin 为模板设计的突变体 StigA25 和 StigA31 在体外均具有广谱抗菌活性,其中对革兰阳性细菌的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值分别为 1.2~4.7 $\mu\text{mol/L}$ 和 1.2~2.3 $\mu\text{mol/L}$,对革兰阴性细菌的 MIC 值分别为 2.3~18.8 $\mu\text{mol/L}$ 和 1.2~4.7 $\mu\text{mol/L}$ 。在 $1 \times \text{MIC}$ 浓度的 Stigmurin (9.4 $\mu\text{mol/L}$)、StigA25 (1.2 $\mu\text{mol/L}$) 和 StigA31 (2.3 $\mu\text{mol/L}$) 处理金黄色葡萄球菌细胞后,细胞表面观察到一些突起和裂缝,这说明这些抗菌肽通过破坏金黄色葡萄球菌细胞壁而不引起细胞膜的裂解。敖日格乐等^[22]研究发现,来源于墨西哥雕像木蝎 (*Centruroides exilicauda*) 的抗菌肽 CeAP1 对耐药细菌具有较强的抑菌活性,如对耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 的 MIC 值分别为 16.0 $\mu\text{mol/L}$ 和 32.0 $\mu\text{mol/L}$ 。DNA 凝胶阻滞实验结果表明,CeAP1 能够穿过细胞膜进入细菌细胞内后与金黄色葡萄球菌基因组 DNA 相结

合,进而抑制细菌蛋白质合成,并导致细菌死亡。

2.3 蝎毒 AMPs 与真菌感染 由于真菌细胞结构比细菌复杂且存在线粒体等亚细胞结构,抗菌肽对其作用效果和机制不尽相同。蝎毒抗菌肽的抗真菌机制主要包括:①抗菌肽可以抑制真菌细胞壁上甘露聚糖和几丁质的合成,从而导致真菌细胞的死亡;②抗菌肽也可以与真菌细胞膜相互作用,并使其形成孔洞,导致细胞内的细胞质和细胞器渗出,最终真菌细胞裂解死亡;③抗菌肽还可以通过进入到真菌细胞内,引起线粒体功能障碍,诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和积累而杀灭真菌。Song 等^[23]研究发现,蝎毒衍生肽 GK-19 具有较强的抗真菌活性,对克柔念珠菌 (*Candida krusei*)、白色念珠菌 (*Candida albicans*) 和光滑念珠菌 (*Candida glabrata*) 的 MIC 值分别为 5、10 和 10 $\mu\text{mol/L}$,并通过破坏真菌细胞膜和(或)细胞壁结构的方式杀死真菌。在联合烫伤小鼠模型与白色念珠菌诱导皮肤及软组织感染 (skin and soft tissue infections, SSTI) 中,GK-19 通过显著抑制真菌增殖进而起到促进伤口愈合的作用。do Nascimento Dias 等^[24]研究发现,蝎毒抗菌肽 ToAP2 (来源于黯色戾蝎, *Tityus obscurus*) 和 NDBP-5.7 (来源于卡雅布后棘蝎, *Opisthacanthus cayaporum*) 对白色念珠菌均有抑制活性,其 MIC 值分别为 25 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$;并均以剂量依赖性的方式增强细胞膜的通透性,进而导致真菌细胞形态的变化。在 6.25 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,ToAP2 也能够抑制炎症反应,并对白色念珠菌的早期或成熟期生物被膜的形成均有显著的抑制作用。Li 等^[25]研究发现,蝎毒抗菌肽 CT-K3K7 对白色念珠菌的正常菌株和临床菌株的 MIC 值分别为 25~50 $\mu\text{g/mL}$ 和 25~100 $\mu\text{g/mL}$,且对白色念珠菌的杀菌动力学具有剂量依赖性,可通过破坏细胞质膜的完整性、破坏细胞核以及通过 ROS 介导的线粒体失能导致细胞坏死的方式杀灭白色念珠菌。

蝎毒 AMPs 除了上述活性之外,也具有抗寄生虫^[26]、抗肿瘤细胞^[27,28]和抗癫痫^[29,30]等生物活性。

3 小结与展望

抗微生物新药研发进展缓慢是全球面临的棘手问题,需要综合考虑病原微生物特点、药物在机体内的药代动力学特点及不良反应等多个因素。正确选择和合理应用抗微生物药物,可以显著提高治疗效果,降低不良反应发生率以及减少细菌耐药性的发生,从而更有效地应对感染疾病。近几年,COVID-19 大流行表明,迫切需要新型广谱抗微生物药物,以有效预防高致病性传染病的新发、突发及大流行,并降低耐药菌感染而导致的死亡。

众所周知,蝎种类多(约有 2 827 种)、分布广,其毒液已被证明是一个丰富的生物活性多肽的来源,每种蝎毒液中至少含有 100 多种活性多肽。多数蝎毒抗菌肽对病毒、细菌、真菌和寄生虫等病原生物具有较好的抑制或杀伤作用;部分抗菌肽还具有抗肿瘤细胞、加速伤口愈合、免疫调节以及调控炎症反应等活性。此外,蝎毒抗菌肽的杀菌机制独特,不易产生耐药性,是最理想的抗生素替代品之一。蝎毒抗菌肽广泛的生物学功能具有无限的应用潜力,将对动物养殖、农林生产、医药和食品等诸多领域产生深远影响^[31]。然而,截至 2024 年 4 月,抗菌肽数据库 ADP3 (<http://aps.unmc.edu/AP/>) 中收录的抗菌肽基因序列中来源于蝎毒的抗菌肽仅有 97 个。故在 2 800 多种蝎

中仍有许多生物活性多肽没有被分离和研究。因此,需要有针对性地深入挖掘和筛选出更多的具有高效低毒且无耐药性的蝎毒抗菌肽,进而研发出特异性强、安全性高且疗效显著的多肽类药物,以应对抗微生物药物耐药性问题对人类、动植物、生态系统和生计构成的威胁。

【参考文献】

- [1] van Baarlen P, van Belkum A, Summerbell RC, et al. Molecular mechanisms of pathogenicity: how do pathogenic microorganisms develop cross-kingdom host jumps? [J]. FEMS Microbiol Rev, 2007, 31(3): 239-277.
- [2] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委关于印发人间传染的病原微生物目录的通知[EB/OL]. (2023-08-18) [2024-04-15]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7948/202308/b6b51d792d394fba175e4c8094dc87e.shtml>.
- [3] 生物安全 病原微生物安全数据单描述指南[J]. 中国医药生物技术, 2023, 18(3): 274-288.
- [4] WHO. The world health report 2007: a safer future: global public health security in the 21st century[R]. Geneva: WHO, 2007.
- [5] Cao J, Jiang LB, Miller LH. Decoding Infection and Transmission: Deciphering the mystery of infectious diseases from data-based research[J]. Decod Infect Transm, 2023, 1: 100001.
- [6] 马文焯, 韩雨红, 林昂, 等. 新型冠状病毒疫苗 Ad5-nCoV 不同给药途径异源加强接种的系统免疫原性对比分析[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(01): 137-146.
- [7] Yadav PD, Kumar S. Global emergence of SARS-CoV-2 variants: new foresight needed for improved vaccine efficacy[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(3): 298-299.
- [8] Amorim-Carmo B, Parente AMS, Souza ES, et al. Antimicrobial peptide analogs from scorpions: modifications and structure-activity[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 887763.
- [9] Hong W, Lang Y, Li T, et al. A p7 ion channel-derived peptide inhibits hepatitis C virus infection *in vitro* [J]. J Biol Chem, 2015, 290(38): 23254-23263.
- [10] Mahnam K, Lotfi M, Shapoorabadi FA. Examining the interactions scorpion venom peptides (HP1090, Meucin-13, and Meucin-18) with the receptor binding domain of the coronavirus spike protein to design a mutated therapeutic peptide[J]. J Mol Graph Model, 2021, 107: 107952.
- [11] El-Bitar AM, Sarhan MM, Aoki C, et al. Virucidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus[J]. Virol J, 2015, 12(1): 1-9.
- [12] Yan R, Zhao Z, He Y, et al. A new natural α -helical peptide from the venom of the scorpion *Heterometrus petersii* kills HCV [J]. Peptides, 2011, 32(1): 11-19.
- [13] Zeng Z, Zhang R, Hong W, et al. Histidine-rich modification of a scorpion-derived peptide improves bioavailability and inhibitory activity against HSV-1 [J]. Theranostics, 2018, 8(1): 199-211.
- [14] Ghazal A, Clarke D, Abdel-Rahman MA, et al. Venomous gland transcriptome and venom proteomic analysis of the scorpion *Androctonus amoreuxi* reveal new peptides with anti-SARS-CoV-2 activity[J]. Peptides, 2024, 173: 171139.
- [15] Zhao Z, Hong W, Zeng Z, et al. Mucroporin-M1 inhibits hepatitis B virus replication by activating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and down-regulating HNF4 α *in vitro* and *in vivo* [J]. J Biol Chem, 2012, 287(36): 30181-30190.
- [16] Li Q, Zhao Z, Zhou D, et al. Virucidal activity of a scorpion venom peptide variant mucroporin-M1 against measles, SARS-CoV and influenza H5N1 viruses [J]. Peptides, 2011, 32(7): 1518-1525.
- [17] Li F, Lang Y, Ji Z, et al. A scorpion venom peptide Ev37 restricts viral late entry by alkalizing acidic organelles [J]. J Biol Chem, 2019, 294(1): 182-194.
- [18] Luo Y, Song Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11401.
- [19] Pedron CN, Torres MT, Oliveira CS, et al. Molecular hybridization strategy for tuning bioactive peptide function [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1067.
- [20] Cao L, Dai C, Li Z, et al. Antibacterial activity and mechanism of a scorpion venom peptide derivative *in vitro* and *in vivo* [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40135.
- [21] Amorim-Carmo B, Daniele-Silva A, Parente AMS, et al. Potent and broad-spectrum antimicrobial activity of analogs from the scorpion peptide Stigmurin [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 623.
- [22] 敖日格乐, 胡和珠拉, 胡伊力格其, 等. 蝎毒素抗菌肽 CeAP1 的生物信息学分析与生物活性鉴定 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(02): 130-136.
- [23] Song C, Wen R, Zhou J, 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.
- [24] do Nascimento Dias J, de Souza Silva C, de Arajo AR, et al. Mechanisms of action of antimicrobial peptides ToAP2 and NDBP-5.7 against *Candida albicans* planktonic and biofilm cells [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10327.
- [25] Li Z, Shui Y, Wang H, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-*Candida albicans* activity of a scorpion-derived peptide [J/OL]. Probiotics Antimicrob Proteins (2024-02-19) [2024-04-15]. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10233-3>.
- [26] Khaleghi Rostamkoliae L, Hamidinejat H, Razi Jalali MH, et al. Inhibitory effect of *Hemiscorpius lepturus* scorpion venom fractions on tachyzoites of *Toxoplasma gondii* [J]. Iran J Parasitol, 2022, 17(1): 79-89.
- [27] Guo R, Chen X, Nguyen T, et al. The strong anti-tumor effect of Smp24 in lung adenocarcinoma A549 cells depends on its induction of mitochondrial dysfunctions and ROS accumulation [J]. Toxins (Basel), 2022, 14(9): 590.
- [28] Deng Z, Gao Y, Nguyen T, et al. The potent antitumor activity of Smp43 against non-small-cell lung cancer A549 cells via inducing membranolysis and mitochondrial dysfunction [J]. Toxins (Basel), 2023, 15(5): 347.
- [29] Chen Q, Yang P, Lin Q, et al. Effects of scorpion venom heat-resistant peptide on the hippocampal neurons of kainic acid-induced epileptic rats [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(5): e10717.
- [30] Xiao Q, Zhang ZP, Hou YB, et al. Anti-epileptic/pro-epileptic effects of sodium channel modulators from *Buthus martensii* Karsch. [J]. Acta Physiologica Sinica, 2022, 74(04): 621-632.
- [31] 敖日格乐, 包智泉, 胡和珠拉, 等. 蝎毒素抗菌肽研究进展及其在动物养殖中的应用前景 [J]. 动物营养学报, 2023, 35(11): 6810-6829.

【收稿日期】 2024-05-15 【修回日期】 2024-08-09