

# 新型抗生素替代品抗菌肽在畜禽养殖上的应用

张利<sup>1</sup>, 华松<sup>2,\*</sup>

(1. 陕西省榆林市府谷县动物疫病预防控制中心, 陕西榆林 719400; 2. 西北农林科技大学动物医学院)

**摘要:** 抗菌肽又称抗微生物肽, 是生物先天性免疫的重要组成成份, 具有广谱抗菌作用并且不易产生耐药性。抗菌肽作为饲料添加剂有促生长、防病以及可提高机体免疫力的作用; 作为兽药可治疗各类细菌性、病毒性疾病以及各类寄生虫疾病; 抗菌肽在畜禽养殖上的功能正在逐渐被开发, 有望被开发成为抗生素替代品而广泛应用于畜禽养殖业。本文就家畜来源的抗菌肽从结构、用途和作用机制以及在畜牧兽医领域中的应用进行系统的分析与讨论。

**关键词:** 抗菌肽; 疾病预防; 疾病治疗; 免疫调节; 无抗养殖

[中图分类号] S816.73 [文献标识码] A [文章编号] 1004-6704(2023)03-0120-03

## Application of Antimicrobial Peptides as New Antibiotic Substitutes in Livestock and Poultry Breeding

ZHANG Li<sup>1</sup>, HUA Song<sup>2,\*</sup>

(1. Fugu Animal Disease Prevention and Control Center, Yulin, Shaanxi, 719400, China;

2. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

**Abstract:** Antimicrobial peptides, also known as antimicrobial peptides, are important components of biological innate immunity. It has a broad-spectrum antibacterial effect and is not prone to drug resistance. As a feed additive, antimicrobial peptides can promote growth, prevent diseases and improve the body's immunity. As a veterinary drug, it can treat various bacterial and viral diseases and various parasitic diseases. The function of antimicrobial peptides in livestock and poultry farming is gradually being developed, which is expected to be developed as a substitute for antibiotics and widely used in livestock and poultry farming. This article systematically analyzes and discusses the antimicrobial peptides derived from livestock from the structure, use and mechanism of action, as well as their application in the field of animal husbandry and veterinary medicine.

**Key words:** antimicrobial peptides; disease prevention; disease treatment; immune regulation; antibiotic-free breeding

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是广泛存在于多种生物体内的一类分子量较小的多肽, 由12~60个氨基酸组成, 对细菌、病毒、真菌和原虫等具有广泛的抑制和杀灭作用, 是生物先天性免疫系统的重要组分。近年来由于抗生素滥用引起的致病菌耐药性日益严重, 尤其是多重耐药菌的出现, 对人类和动物的健康构成严重威胁。为此农业农村部发布了养殖业减抗、禁抗的规定, 为了减少和限制兽用抗菌药的使用, 有效遏制动物源细菌耐药、减少兽药

残留超标, 全面提升畜禽绿色健康养殖水平, 迫切需要寻找高效、不易产生耐药性且低残留的新型抗生素替代品。而抗菌肽具有抗菌谱广、无污染、低毒副作用、不易产生耐药性且无残留等优点, 将会是继中草药之后的又一理想的替抗产品, 正在受到越来越多的研究和应用。

### 1 抗菌肽的物理化学特点和结构

抗菌肽分子量非常小, 热稳定性高, 水溶性好, 耐酸碱。此外部分抗菌肽有氟化氨基酸, 能够抵抗胰蛋白酶、胃蛋白酶的水解。

抗菌肽具有一级和二级物理结构, 一级结构比较保守, 肽链 N 端富含亲水碱性氨基酸, 带正电荷; 而肽链 C 端富含疏水氨基酸, 常被酰胺化, 呈中性。抗菌肽的二级结构具有一个双亲分子结构, 即与水

[收稿日期] 2022-10-09

[基金项目] 黄河流域(榆林段)畜禽养殖污染源治理关键技术研究与示范[YF-2021-195]。

[作者简介] 张利(1975-), 男, 陕西榆林人, 本科, 高级兽医师, 主要从事动物疫病防控工作。E-mail: 552372128@qq.com

\*[通讯作者] 华松(1976-), 男, 江西九江人, 博士, 教授, 主要从事畜禽无抗养殖与临床疾病研究。E-mail: hs863@126.com

和脂类物质都有亲和力,这也许是抗菌肽高效、快速杀菌的前提条件。与抗菌肽的作用机制紧密相关的二级结构是目前抗菌肽分类的重要依据。

## 2 抗菌肽的主要生物学功能及作用机制。

### 2.1 广谱抗菌

抗菌肽对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌皆有高效、快速的杀灭功能。抗菌肽的杀菌原理与抗生素的抑菌机理完全不一样,后者主要是利用抑制某些大分子物质的合成来起作用,并且通过实践发现,抗生素容易导致细菌产生耐药性,而抗菌肽一般不会,因此抗菌肽有望成为继中草药之后的又一种理想的抗生素替代品。

此外,有的抗菌肽,例如天蚕素抗菌肽只对致病菌有杀灭作用,对正常肠道菌群具有调节和改善作用。抗菌肽带有正电荷,可以靶向作用于带负电荷的致病菌;其次,正常的菌群不带电荷并且能够分泌一种识别抗菌肽的蛋白 IpxF,lpxF 可阻止抗菌肽在正常菌群细胞表面的结合和避免对膜的破坏,从而说明天蚕素抗菌肽对致病菌具有选择性杀灭作用。

### 2.2 抗病毒

目前,利用抗菌肽进行抗病毒,其机制主要有以下三个方面:1)作用于囊膜病毒的脂膜,直接导致病毒的失活;2)通过抑制病毒一胞膜融合从而阻止病毒进入宿主细胞;3)抑制病毒基因的表达从而阻止病毒的复制。有研究表明天蚕素和蜂毒素等抗菌肽可以抑制艾滋病毒 HIV-1 的基因表达。天蚕素及其同源物可以通过抑制病毒核衣壳从而抗多种鱼类病毒。因此,抗菌肽有望开发成高效的抗病毒药物。

### 2.3 抗寄生虫

研究发现,来源于昆虫的抗菌肽对不同发育阶段的疟原虫具有完全不同的作用,例如当疟原虫发育到卵囊期、核子孢子期时,经昆虫抗菌肽处理后,疟原虫体内形成较大的空泡,空泡导致形态受损,流动性降低。此外,人工合成的天蚕素与蜂毒素复合体可以与莱什曼原鞭毛虫的细胞质膜相结合,通过迅速下降细胞膜离子通道酸、碱离子的通透性,促进 ATP 合成抑制,呼吸受阻,外膜凹陷,原生质膜形态完全被破坏,从而杀死原虫。

### 2.4 抗真菌

许多研究已经证实,抗菌肽还可以杀灭真菌,首先抑制真菌细胞壁的形成,与真菌质膜相互结合导致真菌细胞表面形成孔洞,其次,作用于真菌胞内某

些细胞器从而发挥杀灭真菌的作用。抗菌肽的杀灭真菌的作用,也是通过在细胞质膜上形成孔洞,导致胞内某些重要物质向胞外泄露,随后真菌死亡。

### 2.5 促进伤口愈合

由于抗菌肽能刺激纤维母细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞的增殖促进肉芽组织增生加快创面愈合,因此,抗菌肽能用于兽医外科治疗各种外伤性疾病,例如笔者使用天蚕素抗菌肽治疗牛的关节外伤、蹄叶炎和病毒性水疱导致的溃疡等疾病效果比较显著。兽医临床发现,用天蚕素抗菌肽和磺胺嘧啶银混合而成的软膏治疗被烧伤的小白鼠,发现效果比单纯用磺胺嘧啶银治疗效果要好,恢复速度快,且最后的疤痕也小。用小鼠皮肤烫伤耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染模型试验发现,来源于人的抗菌肽 LL-37 对该模型具有较好的治疗作用。

## 3 抗菌肽在畜牧兽医生产中的应用

### 3.1 作为饲料添加剂

饲料添加剂是添加于动物日粮里面的各种少量或微量的营养性或非营养性物质,或者为了促进动物采食量,提高适口性的少量物质。饲料中添加适量的抗菌肽,能够提高免疫力,抗应激,改善肠道健康,从而提高饲料利用率,促进动物健康生长。

3.1.1 提高生长性能 迄今为止,用作动物饲料添加剂的抗菌肽以天蚕素抗菌肽 A 和 D 为主。在断奶仔猪饲料中添加一定比例的天蚕素从而代替抗生素,发现天蚕素抗菌肽对仔猪生长发育具有显著的促进作用。利用某种微生态制剂与天蚕素抗菌肽复合物饲喂奶牛,试验结果发现奶牛平均单产提高 1.5 kg/天,乳汁体细胞含量降低 60%以上。笔者在北京某规模化奶牛场通过添加 0.01%的天蚕素抗菌肽,发现奶牛单产提高 2.6 kg/头。此外,试验发现,在日粮里面添加天蚕素抗菌肽能有效促进仔猪十二指肠、空肠和回肠的绒毛高度,降低空肠隐窝深度,从而显著提高绒毛高度与隐窝深度的比值。初步说明,天蚕素抗菌肽作为动物饲料添加剂,能明显提高饲料消化吸收率,降低养殖成本,提高养殖效益。

3.1.2 增强免疫及抗应激 抗菌肽作为饲料添加剂还具有抗应激、提高动物免疫力的功效。抗菌肽在适当浓度下直接杀灭致病菌,而在较低浓度时以免疫调节的形式来保护生物体。如  $\alpha$ -防御素在极低的浓度下能增强巨噬细胞的吞噬作用,诱导体液和细胞免疫应答,具有免疫增强作用等。研究表明,

抗菌肽可以促进肉鸡的生长,改善肉品质和产蛋性能,降低肉鸡死亡率。通过对断奶仔猪口服一定量的大肠杆菌,同时拌料饲喂一定比例的天蚕素抗菌肽,13天后,断奶仔猪血清内 IgA、IgG 含量显著高于空白对照组,而 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的含量也显著高于对照组。

### 3.2 作为兽药防治疾病

3.2.1 治疗细菌性疾病 畜禽养殖过程中大部分疾病是由致病性细菌引起的,有一定的传染性,每年给我国畜禽养殖业造成的经济损失非常大,而抗菌肽恰好具有快速且广谱的杀菌功能。利用来源于猪的抗菌肽进行致病菌体外抑菌试验,结果发现猪源抗菌肽对禽大肠杆菌和沙门氏菌具有良好抑制作用。另一个研究,用来源于牛脾脏的抗菌肽,在实验室进行体外 12 株大肠杆菌抑菌试验发现,牛源性抗菌肽对这些大肠杆菌和沙门氏菌都有较好的抑制作用。综上,抗菌肽的广谱抗菌作用疗效确实,可用于临床治疗中。

3.2.2 治疗病毒性疾病 有些抗菌肽可明显抑制猪流行性腹泻病毒的增殖和毒素释放,从而阻碍该病的发生和流行。用来源于鸡血的抗菌肽进行鸡痘病毒体外抑制试验,发现可显著降低鸡痘病毒的增殖速度。笔者通过天蚕素抗菌肽对鸡新城疫病毒进行体内试验发现,天蚕素抗菌肽能抑制鸡新城疫的发生发展。因此,抗菌肽被开发为兽用抗病毒药物被应用于畜禽养殖中前景广阔。

3.2.3 治疗寄生虫性疾病 脑包虫病就是典型的人畜共患病,我国每年花费大量的人力物力进行防控。世界养鸡业发生的鸡球虫病,发病率非常高,全球每年都造成经济损失超过 50 亿美元。研究发现将天蚕素一蜂毒素杂和肽 CA(1-8)M(1-18)作用于杜氏利什曼原虫前鞭毛体 2 h,虫体 100%死亡。此外,笔者实验室研究发现,使用天蚕素抗菌肽 1.0 g/mL 能有效治疗鸡的球虫病。

3.2.4 治疗真菌性疾病 研究结果发现,利用天蚕素 A 对曲霉菌属和镰刀菌属的病原菌进行体外抑菌试验,发现杀灭效果显著。来源于家蝇的新型抗菌肽 AMP-17 可抑制或杀灭以白色念珠菌、热带念珠菌为代表的多种致病性真菌,其通过阻碍白色念珠菌细胞壁及其细胞膜合成相关基因的表达、抑制细胞膜结构、扩大细胞膜通透性导致胞外物质内渗透增加胞内渗透压来发挥杀灭致病性真菌的作用。

### 3.3 在畜禽繁殖上的应用

抗菌肽作为一款良好的替抗产品在畜禽繁殖上

的功能正逐渐被开发,其不但具有较强的热稳定性,还初步发现对精子或胚胎无毒副作用、对大多数致病菌具有抑制作用,还具有一定的营养作用。有研究表明,猪精液稀释液中添加低浓度的环状六肽可以代替抗生素,且不影响母猪受胎率,这使其成为极具前景的精液保存候选药物。笔者所在的实验室将不同的抗菌肽进行了复合,用纳米材料包被,目前在防治羔羊和仔猪腹泻,预防绵羊和山羊产后瘫痪,以及防治乳房炎等方面取得了理想的效果,并且开发了预防羔羊和仔猪腹泻的开口料(待发表资料)。

## 4 展望

抗菌肽不仅具有广谱、快速、高效的杀灭致病菌的作用,还具有促进畜禽快速生长、预防和治疗多种疾病的功效,更值得注意的是,抗菌肽不易产生耐药性、完全绿色、无残留,安全、无毒副作用。在饲料端禁抗、养殖端减抗、限抗的大背景下,既可作为一种绿色饲料添加剂,用于畜禽保健和疾病预防,又可以作为兽用药物治疗许多疾病,将会是未来兽药市场的一个亮点。规模化生产某些抗菌肽的工艺流程正在逐渐成熟,低成本、高效益的抗菌肽很快会应用到畜牧生产中。

### 参考文献:

- [1] VALDEZ-MIRAMONTES C, DE H J, ARÉCHIGA-FLORES C, et al. Antimicrobial peptides in domestic animals and their applications in veterinary medicine. *Peptides*. 2021,142:170576.
- [2] CULLEN T, SCHOFIELD W, BARRY N, et al. Gut microbiota. Antimicrobial peptide resistance mediates resilience of prominent gut commensals during inflammation. *Science*. 2015,347(6218):170-175.
- [3] 来振衡,陈虹羽,吕银凤,等. 抗菌肽在动物生产中的应用的研究进展[J]. *动物营养学报*, 2022, 34(6): 3401-3410.
- [4] YANG L, GUO G, ZHAO X, et al. Antifungal Activity and Physicochemical Properties of a Novel Antimicrobial Protein AMP-17 from? *Musca domestica*. *Pol J Microbiol*. 2019,68(3):383-390.
- [5] JAKOP U, HENSEL B, ORQUERA S, et al. Development of a new antimicrobial concept for boar semen preservation based on bacteriocins. *Theriogenology*. 2021,173:163-172.
- [6] YOUSEF M, ABDELHAMID H, HIDALGO M, et al. Antimicrobial activity of silver-carbon nanoparticles on the bacterial flora of bull semen. *Theriogenology*. 2021, 161:219-227.