

抗菌肽在生猪养殖中的应用

杨琼¹, 刘进远^{2*}, 张代芬³

(1. 成都农业科技职业学院, 四川成都 611130; 2. 四川省畜牧科学研究院, 四川成都 610066; 3. 四川省动物疫病预防控制中心, 四川成都 610061)

摘要 抗菌肽(antibacterial peptides, ABP)是具有抗菌活性短肽的总称,是机体先天性免疫系统的重要组成部分,目前已从动物、植物、昆虫和细菌中发现抗菌肽 7 000 多种。随着抗生素耐药性的出现,抗菌肽越来越受到重视。与抗生素相比,抗菌肽具有广谱抗菌、抗病毒、杀死癌细胞、提高机体免疫力、抗菌机理独特以及无残留等优点,在畜牧领域具有良好的应用前景。简要介绍了抗菌肽的分类、主要功能以及在生猪养殖上的应用,提出了关于抗菌肽的问题和展望,有利于促进抗菌肽的进一步研发和应用。

关键词 抗菌肽; 生猪; 养殖

中图分类号 S 859.79⁺6 **文献标识码** A

文章编号 0517-6611(2019)15-0001-04

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.15.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of Antibacterial Peptides in Pig Farming

YANG Qiong¹, LIU Jin-yuan², ZHANG Dai-fen³ (1. Chengdu Agricultural College, Chengdu, Sichuan 611130; 2. Sichuan Animal Science Academy, Chengdu, Sichuan 610066; 3. Animal Disease and Control Center of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610061)

Abstract Antibacterial peptides (ABP) are the general name of antibacterial active peptides, which are important parts of the innate immune system of living organisms. More than 7 000 antimicrobial peptides have been found in animals, plants, insects and bacteria. With the emergence of antibiotic resistance, antimicrobial peptides are more and more concerned. Compared with antibiotics, antibacterial peptides had the advantages of broad antibacterial spectrum, antiviral, killing cancer cells, enhancing immunity, unique antibacterial mechanism, no residue. Overall, antimicrobial peptides have good application prospect in the field of animal husbandry. This paper briefly introduced the classification, main functions of antimicrobial peptides and their application in pig farming, also raised the questions and prospect of antimicrobial peptides, which can further promote the development and application of antimicrobial peptides.

Key words Antibacterial peptides; Pig; Farming

自 1972 年瑞典科学家 Boman 等^[1-2]从果蝇中发现抗菌肽后,从惜古比天蚕蛹中诱导分离得到了一种具有“杀菌”能力的多肽,即发现的第一个抗菌肽——天蚕素(cecropins)。随后,人们相继从细菌、真菌、两栖类、昆虫、高等植物、哺乳动物乃至人类中发现并分离获得具有抗菌活性的多肽。由于这类活性多肽对细菌具有广谱高效杀菌活性,故命名为抗菌肽(antibacterial peptides, ABP)。

近年来,由于抗生素导致的耐药性、畜禽产品安全和环境污染等系列问题的出现,抗菌肽越来越受到重视。与其他添加剂相比,抗菌肽具有来源广、相对分子小、水溶性好、热稳定性高、抗菌谱广、能提高机体免疫力、绿色环保等特点^[3-5],且不易产生耐药性、无毒副作用^[6-7],能够提高畜禽生产性能、防治畜禽疾病,是理想的抗生素替代品之一,现已在生猪、家禽、反刍动物和鱼类等动物中使用。

1 抗菌肽的分类

目前,在自然界中共发现 7 000 余种 ABP,其中 APD 已经收录了 2 684 种天然抗菌肽^[8]。根据抗菌肽来源可分为三大类:一大类是微生物抗菌肽,在细菌、真菌、霉菌中发现的抗菌肽,细菌中主要有杆菌肽(bacitracin)、短杆菌肽 S(gramicidin S)、多黏菌素 E(polymyxin E)、乳链菌肽(nisin)4 种类型。二大类是植物抗菌肽,根据其化学结构不同分为硫堇(thionins)、植物防卫素(plant defensins)、脂转移蛋白(lipid transfer proteins)、橡胶素(hevein)、扭结菌素(knottin)和含有

4 个 cys 残基的 MBP-1、1b-AMPs 类抗菌肽。三大类是动物抗菌肽,包括昆虫抗菌肽,两栖动物抗菌肽,哺乳动物抗菌肽和鱼类、软体动物、甲壳类抗菌肽 4 类。

2 主要功能

抗菌肽具有广谱的抗菌活性^[9-11]、抗肿瘤^[12]、抗寄生虫和原虫^[13-14]、提高机体免疫力^[15-18]、促进伤口愈合^[19-21]等作用。

2.1 抗菌作用 外源添加的抗菌肽和猪自身产生的抗菌肽均具有广谱抗菌作用。魏晓晓等^[22]报道抗菌肽 JH-3 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌、猪链球菌 2 型的最小抑菌浓度(MIC)为 6.250~25.000 μg/mL,对革兰阴性菌大肠杆菌、猪霍乱沙门菌、副猪嗜血杆菌、胸膜肺炎放线杆菌的 MIC 为 3.125~50.000 μg/mL,对白色念珠菌的 MIC 为 1.250 μg/mL,对以上细菌具有良好的抗菌活性。使用抗菌肽 JH-3 处理后的大肠杆菌细胞表面出现皱缩、孔洞;金黄色葡萄球菌出现菌体皱缩,细胞的完整性受到破坏;白色念珠菌细胞表面出现凹陷、凸出、裂痕。李伦锋等^[23]报道猪小肠抗菌肽体外对猪链球菌、金黄色葡萄球菌、多杀性巴氏杆菌、猪胸膜肺炎放线杆菌、猪支气管败血波氏杆菌、猪致病性大肠杆菌、化脓性链球菌均有不同程度的抑菌作用,对化脓性链球菌、多杀性巴氏杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌作用较为明显。张玉玉等^[24]报道抗菌肽 Moricin 对临床分离的大肠杆菌、肠炎沙门氏菌、副猪嗜血杆菌、猪链球菌和金黄色葡萄球菌均具有较强的抑菌活性。刘阳欣等^[25]报道重组 PR39 抗菌肽对大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌有一定的抑菌作用,但对金黄色葡萄球菌没有观察到抑菌作用。Wen 等^[26]报道适宜浓度抗菌肽

基金项目 四川省科技支撑计划项目(2018KZ0057)。

作者简介 杨琼(1974—),女,四川仁寿人,副教授,从事畜禽健康养殖研究。*通信作者,研究员,从事饲料安全及应用研究。

收稿日期 2019-03-28

可以通过抑制肠道致病细菌的生长,改善肠道绒毛结构来提高营养物质的利用。Yang等^[27]报道猪体内 pig beta-defensins(PBD),其中 PBD2 在表皮细胞中高表达,构成机体抵御细菌的第一道防线,具有广谱抗菌活性且通常不会导致机体发生溶血反应。

2.2 免疫调节作用 抗菌肽具有免疫调节作用,主要通过促进免疫细胞增殖和吞噬细胞的吞噬能力,调节炎症反应和相关免疫辅助细胞及免疫因子的活性,启动和调节特异性免疫等方式促进免疫功能。卢俊鑫等^[28]报道在仔猪日粮中分别添加 200 mg/kg 天蚕素抗菌肽和 300 mg/kg PR39 抗菌肽,能改善断奶仔猪的血清生化指标,显著提高 IL-1 β 、IL-2、IL-6 的水平($P<0.05$)。白建勇等^[29]报道在 13 kg 左右的健康苏钟猪日粮中添加抗菌肽 300 mg/kg(活性单位为 1.0×10^6 U/g),仔猪血清 IgA 的含量和空肠上皮内淋巴细胞数量分别比对照组提高了 4.03% 和 10.7%,但差异不显著($P>0.05$)。朱宇旌等^[30]报道在日粮中分别添加 500 mg/kg 抗菌肽 A(猪防御素和蝇蛆杀菌肽)和 300 mg/kg 抗菌肽 B(天蚕素),能够显著提高大白仔猪血液中 IgG 含量($P<0.05$),天蚕素能够显著降低仔猪血液 T 淋巴细胞转化率($P<0.05$)。张海文^[31]报道在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导引发的小鼠溃疡性结肠炎模型中,注射抗菌肽 C-BF 和 PBD2,在一定程度上对小鼠机体先天及后天免疫功能的恢复具有促进作用,小鼠的精神状况明显好转,肛门出血症状得到改善,不同程度上提高了全血中巨噬细胞和 B、T 淋巴细胞的比例。

2.3 疾病防治 抗菌肽具有预防和治疗疾病的作用。张卫民等^[32-33]分别通过柞蚕抗菌肽 AD 和基因工程抗菌肽对二甲胂诱导大鼠大肠癌和大肠肿瘤试验,结果显示柞蚕抗菌肽 AD 对大鼠大肠癌具有预防作用,基因工程抗菌肽在一定浓度范围内对肿瘤细胞具有选择性杀伤作用,可防治二甲胂诱导的大鼠大肠肿瘤发生。钟宏鹏等^[34]采用 4 日龄雏鸡开展抗菌肽预防鸡白痢沙门氏菌感染试验,结果显示 0.5 倍临床剂量组、临床剂量组和 2 倍临床剂量组的 MSL 抗菌肽对鸡白痢有较好的预防作用。

2.4 提高动物生产性能 抗菌肽是一种新型的饲料添加剂,适量添加不仅具有良好的抗菌效果,而且有利于提高畜禽的生产性能。李波等^[35]报道,在分娩前 30 d 至产后 21 d 的母猪日粮中添加 400 mg/kg 天蚕素抗菌肽,天蚕素组与对照组相比,能显著提高仔猪饲料转化率(1.59 对 1.67),在日增重(530.06 g 对 510.59 g)及日采食量(842.70 g 对 856.68 g)等方面均有改善的趋势。王阿荣等^[36]报道在日粮中添加 60 g/t 天蚕素抗菌肽对母猪的繁殖性能有促进作用。

3 抗菌肽作用机制

抗菌肽作用机制复杂,主要有以下 2 种方式,一是胞膜渗透作用,二是胞内杀菌机制。胞膜渗透作用是抗菌肽破坏细胞质膜结构,引起细胞内容物大量渗出,最终导致细胞或细菌死亡。抗菌肽可在细胞膜上形成跨膜离子通道而改变其通透性,破坏细胞膜的稳定性,形成穿孔,造成胞内物质外

流,影响酸碱平衡和渗透压平衡,从而抑制甚至杀死细胞。Lee等^[37]用天蚕素-蜂毒素杂合子处理真菌孢子原生质体,发现真菌的细胞壁和细胞质膜都发生了不可恢复的破坏,无法保持正常形态。

抗菌肽能够直接进入细胞内,与胞内的其他靶点结合,干扰细胞代谢,达到抑制和杀灭细菌的目的。抗菌肽通过攻击线粒体、阻断 DNA 复制和 RNA 合成、抑制细胞壁和蛋白质的合成、阻碍细胞分裂等方式在细胞内发挥作用。Cuthbertson等^[38]从人唾液中提取的抗菌肽 MUC7 可攻击靶细胞的线粒体,抑制靶细胞的呼吸,杀死细胞。Almaaytah等^[39]在与 DNA 结合试验中,发现部分抗菌肽能完全阻碍 DNA 迁移。Yamasaki等^[40]发现抗菌肽 β -防御素-3 可抑制细菌细胞壁的形成,使细菌不能维持正常的细胞形态而生长受阻,并使细胞壁穿孔,最终导致细菌死亡。Laughlin等^[41]研究发现一些抗菌肽通过抑制酶的活性,干扰蛋白质合成、影响细胞能量代谢。Pasupuleti等^[42]发现少数抗菌肽可以通过抑制细菌 DNA、RNA 和蛋白质的合成来杀灭细菌。

另外,抗菌肽通过参与免疫调节发挥抑菌作用。Bagnicka等^[43]报道,Defensins(防御素)存在于动物体多种组织及细胞中,不仅能很快作用于病原菌细胞膜,通过穿膜机制起到有效抗菌作用,还参与机体免疫反应,如促进炎症因子产生、富集炎性细胞等作用。

4 抗菌肽在生猪养殖中的应用

抗菌肽在生猪上主要用作促生长的饲料添加剂和疾病防治。目前,市场中的抗菌肽产品添加量一般为 30~300 g/t,市场使用率不高,但前景广阔。

4.1 在仔猪上的应用 仔猪具有对疾病的易感性高、生长发育快、抗寒能力差和消化道发育不完善等生理特点,外加断乳、营养源改变、环境变化、管理变化和疫病发生等多种应激,导致仔猪对饲料的要求高,在仔猪饲料中添加抗菌肽能有效地提高仔猪生产性能,减少疾病的发生。麻延峰等^[44]报道应用仔猪抗菌肽日粮(2 mg/kg)与基础日粮和基础日粮中添加抗生素(杆菌肽锌 40 mg/kg 和抗敌素 8 mg/kg)比较,抗生素组和抗菌肽组平均日增重分别较对照组提高了 16.57% 和 19.41%,均显著高于对照组;抗菌肽组比抗生素组提高了 2.44%。抗菌肽降低了腹泻率,基础日粮组为 21.67%,抗生素组为 9.33%,抗菌肽组为 3.00%。刘丁健等^[45]在基础饲粮中添加 0.3% 阿莫西林以及 0.1%、0.3%、0.5% 抗菌肽,研究不同剂量的抗菌肽替代抗生素对保育猪生长性能与健康水平的影响,结果表明 0.3% 和 0.5% 的抗菌肽组末重及料重比显著好于空白对照组和 0.3% 阿莫西林组,0.5% 抗菌肽组日增重显著高于空白对照组和 0.3% 阿莫西林组;0.1% 抗菌肽组;0.5% 抗菌肽组腹泻率、呼吸道病发病率极显著低于空白对照组,死亡率显著低于空白对照组及 0.3% 阿莫西林组、0.1% 抗菌肽组。苏恺等^[46]探讨了不同水平抗菌肽对断奶仔猪生产性能和健康水平的影响,设置基础日粮组、基础日粮+0.2% 抗菌肽组和基础日粮+0.4% 抗菌肽组,试验周期 28 d,测定其生产性能和血清相关指标的变化,

结果显示,与对照组相比,试验前期(1~14 d)试验2组仔猪平均日增体质量、平均日采食量和料重比分别提高了11.3%、3.8%和6.4%,但组间差异不显著;0.2%和0.4%抗菌肽组死淘率显著降低,0.4%抗菌肽组的血清IgG和血清总胆固醇显著高于对照组,尿素氮显著低于其他组;另外,0.2%和0.4%抗菌肽组血清丙二醛含量显著低于对照组,0.4%抗菌肽组的抗氧化能力显著高于对照组和0.2%抗菌肽组,表明抗菌肽能显著改善断奶仔猪的生产性能,提高血清IgG水平、抗氧化性能和健康水平,降低死淘率。张董燕等^[47]报道,在日粮中添加0.3%天蚕素抗菌肽对于提高断奶仔猪生产性能、改善肠道菌群、减少应激及提高机体免疫力等具有积极的调节作用。

Tang等^[48]报道在饲料中添加抗菌肽可调节肠道菌群结构,能显著降低断奶仔猪大肠杆菌数、提高双歧杆菌和乳酸杆菌数,改善肠道健康,促进动物生长。Yoon等^[49]报道抗菌肽可以通过提高有益菌和乳酸菌、双歧杆菌等微生物的数量,抑制有害微生物如大肠杆菌群,改善动物的肠道平衡,有益于动物的健康。Choi等^[50]研究结果表明,饲料中添加60 mg/kg 抗菌肽可以显著抑制肉鸡肠道中的有害微生物数量。Peng等^[51]证实日粮中添加重组猪 β -防御素2(recombinant porcine β -defensin 2)可以提高断奶仔猪生长性能,减少盲肠内大肠埃希菌、梭状芽孢杆菌等病原体的数量,降低仔猪腹泻率。Xiao等^[52]研究显示,在仔猪饲料中添加复合抗菌肽,可以提高饲料效率、免疫功能和抗氧化能力,减轻器官损伤,从而对仔猪具有保护作用,缓解呕吐毒素(DON)对仔猪的毒害。

4.2 在生长肥育猪中的应用 抗菌肽在生长肥育猪中的应用研究比较少,抗菌肽能提高肥育猪日增重和饲料消化率,降低氮的排放量。邓柏林等^[53]在育肥猪日粮中添加0.1%的抗菌肽,选择9个猪场50 kg左右育肥猪575头,饲养期60 d,结果显示,与对照组相比,日增重提高了7.4%,料肉比降低了8.9%,降低氮排放6.7%。

4.3 在母猪上的应用 抗菌肽能减少母猪流产、降低弱仔率和总死产率,提高母猪生产性能。李生涛^[54]在日粮中使用抗菌肽饲喂母猪,全群按照0.3%添加,减少了母猪流产(试验组9.00%对对照组20.43%),降低了弱仔率(1.72%对2.89%)、总死产率(17.73%对20.88%)和木乃伊发生率(4.43%对8.44%)。潘行正等^[55]报道在母猪日粮中添加0.3%的抗菌肽,试验组死产率为5.77%,按日常用方案使用抗生素的对照组死产率为12.75%;其中试验组木乃伊胎的死产率仅为0.31%,对照组却达7.16%。皮灿辉等^[56]报道,采用0.3%的抗菌肽母猪日粮替代猪场抗生素保健方案(母猪产前产后在饲料中添加利高霉素1 000 g/t,阿莫西林300 g/t,母猪群每月第1周加磺胺六甲嘧啶、TMP和泰乐菌素保健),对共508头母猪和它们分娩产生的5 245头仔猪进行追踪统计并记录其健康状况。结果表明,试验组木乃伊死胎率仅为0.31%,较对照组(7.15%)降低了95.66%;在哺乳阶段,未使用抗菌肽饲料添加剂的对照组死亡率(2.36%)是

试验组(0.35%)的7倍。

4.4 疾病防治 抗菌肽能有效地防治动物疾病。麻延峰等^[57]对抗菌肽防治金华猪呼吸道疾病综合症的疗效进行了研究,分别在基础日粮中添加0.4%抗菌肽和青链霉素,结果显示,饲养含有抗菌肽日粮的试验组发病率为10%,没有严重症状发生,治愈率为88%;饲养含有青链霉素日粮的试验组发病率为30%,严重症状发病率10%,治愈率为80%,说明抗菌肽在预防和治疗猪呼吸道疾病的效果方面优于青链霉素。黄茂侠^[58]研究发现,在仔猪基础日粮中添加0.6%和0.8%的抗菌肽,对仔猪腹泻和呼吸道疾病预防效果好,其效果优于添加300 g/t的阿莫西林。

5 问题与展望

5.1 抗菌肽的来源和生产 抗菌肽的种类多,可直接从动植物组织中提取天然抗菌肽,也可通过化学合成和基因工程法获得。动植物体内含量极微,分离提纯和批量生产有一定的困难,限制了抗菌肽从动植物体内获得。化学合成抗菌肽成本高,且生产的抗菌肽稳定性、生物活性和毒性等问题需要进一步研究。通过基因工程在微生物中直接表达抗菌肽基因,易被蛋白酶降解,影响基因的表达水平。目前,找到理想的抗菌肽生产方式,降低生产成本、提高生产效率、规模化生产抗菌肽仍是一项亟待解决的重要工作。

5.2 有效性和安全性 抗菌肽是一种新型的抗生素替代品,可作为饲料添加剂和疾病防治药物,虽然对其开展了一系列的研究,但是仍不够完善和系统,有待于进一步研究不同畜禽不同阶段的适宜用量以及作用机理。目前,大多数关于抗菌肽的基础与临床应用研究还处于试验阶段,其毒理和药理、药效残留、是否对异源动物有不良反应等研究报道还很少,有效性和安全性的研究需进一步加强,以确保投入品的有效和安全。

5.3 合理利用 抗菌肽具有稳定、高效、广谱的抗菌活性,并能与免疫系统相互作用等特点,是抗生素良好的替代品,是饲料添加剂和疾病防治药物理想选择,市场应用前景好。但在应用时应考虑抗菌肽在不同畜种不同阶段适宜的添加量,与抗生素、矿物质的协同和拮抗作用,以提高抗菌肽的利用效率。

参考文献

- [1] BOMAN H G, NILSSON I, RASMUSON B. Inducible antibacterial defense system in *Drosophila*[J]. *Nature*, 1972, 237: 232-235.
- [2] BOMAN H G. Antibacterial peptides: Key components needed in immunity[J]. *Cell*, 1991, 65: 205-207.
- [3] 张兵, 魏荣荣, 邢智华. 抗菌肽用作饲料添加剂代替抗生素的优势和效果[J]. *养殖与饲料*, 2013(11): 34-37.
- [4] 李希, 关静姝, 李波, 等. 天蚕素抗菌肽 CAD 研究进展及其在畜牧生产中的应用[J]. *饲料与畜牧*, 2012(2): 56-59.
- [5] BROWN K L, HANCOCK R E W. Cationic host defense (antimicrobial) peptides[J]. *Current opinion in immunology*, 2006, 18(1): 24-30.
- [6] FJELL C D, HISS J A, HANCOCK R E W, et al. Designing antimicrobial peptides: Form follows function[J]. *Nature reviews drug discovery*, 2011, 11(1): 37-51.
- [7] ONRUST L, DUCATELLE R, VAN DRIESSCHE K, et al. Steering endogenous butyrate production in the intestinal tract of broilers as a tool to improve gut health[J]. *Frontiers in veterinary science*, 2015, 2: 1-8.
- [8] 徐博成, 丑淑丽, 单安山. 抗菌肽的分类、作用机理和在动物生产中的应用[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(6): 72-76.

- [9] PARK C B, KIM H S, KIM S C. Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: Buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions[J]. Biochemical and biophysical research communications, 1998, 244(1): 253-257.
- [10] GIACOMETTI A, CIRIONI O, BARCHIESI F, et al. Antimicrobial activity of polycationic peptides[J]. Peptides, 1999, 20(11): 1265-1273.
- [11] MATSUZAKI K. Why and how are peptide-lipid interactions utilized for self-defense? Magainins and tachyplesins as archetypes[J]. Biochimica et biophysica acta, 1999, 1462(1/2): 1-10.
- [12] 申吉泓. 抗菌肽作用机制研究现状[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2003, 30(5): 347-350.
- [13] BOMAN H G, WADE D, BOMAN I A, et al. Antibacterial and antimalarial properties of peptides that are cecropin-melittin hybrids[J]. FEBS Letters, 1989, 259(1): 103-106.
- [14] 刘泽华, 赵俊龙. 抗菌肽抗寄生虫作用研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(5): 377-379, 384.
- [15] CARLSSON A, NYSTRÖM T, DE COCK H, et al. Attacin-an insect immune protein-binds LPS and triggers the specific inhibition of bacterial outer membrane protein synthesis [J]. Microbiology, 1998, 144: 2179-2188.
- [16] NIYONSABA F, IWABUCHI K, SOMEYA A, et al. A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis [J]. Immunology, 2002, 106(1): 20-26.
- [17] DAVIDSON D J, CURRIE A J, REID G S D, et al. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization [J]. Immunology, 2004, 172(2): 1146-1156.
- [18] HIEMSTRA P S, FERNIE-KING B A, MCMICHAEL J, et al. Antimicrobial peptides: Mediators of innate immunity as templates for the development of novel anti-infective and immune therapeutics [J]. Current pharmaceutical design, 2004, 10(23): 2891-2905.
- [19] WU M H, MAIER E, BENZ R, et al. Mechanism of interaction of different classes of cationic antimicrobial peptides with planar blayers and with the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* [J]. Biochemistry, 1999, 38(22): 7235-7342.
- [20] HANCOCK R E W, DIAMOND G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences[J]. Trends microbiol, 2000, 8(9): 402-410.
- [21] HANCOCK R E W. Cationic peptides: Effectors in innate immunity and novel antimicrobials[J]. Lancet infectious diseases, 2001, 1(3): 156-164.
- [22] 魏晓尧, 杭柏林, 马翠, 等. 抗菌肽 JH-3 的抑菌活性及其稳定性分析[J]. 畜牧兽医学报, 2016, 47(2): 361-366.
- [23] 李伦锋, 魏建超, 谢春阳, 等. 猪小肠抗菌肽 Cecropin P1 对猪呼吸道细菌抑菌活性的研究[J]. 中国动物传染病学报, 2016, 24(1): 52-56.
- [24] 张玉玉, 王可, 黄保华, 等. 柞蚕抗菌肽 Moricin 的抑菌活性研究[J]. 山东农业科学, 2016, 48(1): 119-121.
- [25] 刘阳欣, 李海滨, 姜艳平, 等. 抗菌肽 PR39 在大肠杆菌中的表达及抑菌活性检测[J]. 畜牧与兽医, 2013, 45(3): 13-16.
- [26] WEN L F, HE J G. Dose-response effects of an antimicrobial peptide, a cecropin hybrid, on growth performance, nutrient utilisation, bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers [J]. British journal of nutrition, 2012, 108(10): 1756-1763.
- [27] YANG X, CHENG Y T, TAN M F, et al. Overexpression of porcine beta-defensin 2 enhances resistance to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in pigs[J]. Infection and immunity, 2015, 83(7): 2836-2843.
- [28] 卢俊鑫, 广哲师, 杨金波, 等. 抗菌肽对断奶仔猪血清生化指标、细胞因子水平和小肠黏膜形态的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2014, 50, 36(5): 45-49.
- [29] 白建勇, 宦海琳, 闫俊书, 等. 抗菌肽对发酵床饲养仔猪抗氧化指标、免疫指标及肠道主要菌群数量的影响[J]. 家畜生态学报, 2015, 36(5): 66-70.
- [30] 朱宇旌, 王博, 李方方, 等. 抗菌肽在断奶仔猪饲料中的应用效果研究[J]. 养猪, 2016(2): 17-20.
- [31] 张海运. 动物源抗菌肽对肠道免疫及物理屏障的影响及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [32] 张卫民, 赖卓胜, 何美容, 等. 柞蚕抗菌肽对大鼠大肠癌的防治作用[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(10): 1066-1068.
- [33] 张卫民, 陈万红, 刘钊, 等. 基因工程抗菌肽对结肠癌细胞株及二甲胂诱发的大鼠大肠肿瘤的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(23): 62-66.
- [34] 钟宏鹏, 刘艳环, 朱言柱, 等. MSL 抗菌肽对鸡白痢的预防作用[J]. 特产研究, 2013(3): 23-26.
- [35] 李波, 杨利, 易学武, 等. 日粮中添加天蚕素抗菌肽对母猪繁殖性能的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(1): 26-28.
- [36] 王阿荣. 天蚕素抗菌肽对断奶仔猪和母猪生产性能的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2011.
- [37] LEE S H, JUN H K, LEE H R, et al. Antibacterial and lipopolysaccharide (LPS)-neutralising activity of human cationic antimicrobial peptides against periodontopathogens [J]. International journal of antimicrobial agents, 2010, 35(2): 138-145.
- [38] CUTHBERTSON B J, DETERDING L J, WILLIAMS J G, et al. Diversity in penaeidin antimicrobial peptide form and function[J]. Developmental and comparative immunology, 2008, 32(3): 167-181.
- [39] ALMAAYTAH A, TARAZI S, ABU-ALHAIJAA A, et al. Enhanced antimicrobial activity of Aam AP1-Lysine, a novel synthetic peptide analog derived from the scorpion venom peptide Aam AP1 [J]. Pharmaceuticals, 2014, 7(5): 502-516.
- [40] YAMASAKI K, GALLO R L. Antimicrobial peptides in human skindisease [J]. European journal of dermatology, 2008, 18(1): 11-21.
- [41] LAUGHLIN T F, AHMAD Z. Inhibition of *Escherichia coli* ATP synthase by amphibian antimicrobial peptides [J]. International journal of biological macromolecules, 2010, 46(3): 367-374.
- [42] PASUPULETI M, SCHMIDTCHEN A, MALMSTEN M. Antimicrobial peptides: Key components of the innate immune system [J]. Critical reviews in biotechnology, 2012, 32(2): 143-171.
- [43] BAGNICKA E, STRZALKOWSKA N, JOZWIK A, et al. Expression and polymorphism of defensins in farm animals [J]. Acta biochimica polonica, 2010, 57(4): 487-497.
- [44] 麻延峰, 王宏艳, 周文仙. 抗菌肽制剂对提高金华猪生长性能的效果[J]. 浙江农业科学, 2010(4): 890-892.
- [45] 刘丁健, 曾其恒, 李秀宝, 等. 复合抗菌肽制剂对保育猪生长性能和健康水平的影响[J]. 养猪, 2011(1): 15-16.
- [46] 苏恺, 王凯, 孙力军, 等. 抗菌肽对断奶仔猪生产性能和健康水平的影响[J]. 河南农业科学, 2013, 42(9): 112-115, 127.
- [47] 张董燕, 季海峰, 刘辉, 等. 天蚕素抗菌肽对断奶仔猪生产性能及血清指标的影响[J]. 饲料研究, 2011(10): 22-24.
- [48] TANG Z R, YIN Y L, ZHANG Y M, et al. Effects of dietary supplementation with an expressed fusion peptide bovine lactoferricin-lactoferrampin on performance, immune function and intestinal mucosal morphology in piglets weaned at age 21d [J]. British journal of nutrition, 2009, 101(7): 998-1005.
- [49] YOON J H, INGALE S L, KIM J S, et al. Effects of dietary supplementation of synthetic antimicrobial peptide-A3 and P5 on growth performance, apparent total tract digestibility of nutrients, fecal and intestinal microflora and intestinal morphology in weaning pigs [J]. Livestock science, 2014, 159: 53-60.
- [50] CHOI S C, INGALE S L, KIM J S, et al. Effects of dietary supplementation with an antimicrobial peptide-P5 on growth performance, nutrient retention, excreta and intestinal microflora and intestinal morphology of broilers [J]. Animal feed science and technology, 2013, 185(1): 78-84.
- [51] PENG Z X, WANG A R, XIE L Q, et al. Use of recombinant porcine β -defensin 2 as a medicated feed additive for weaned piglets [J]. Scientific reports, 2016, 6: 1-8.
- [52] XIAO H, WU M M, TAN B E, et al. Effects of composite antimicrobial peptides in weaning piglets challenged with deoxynivalenol: I. Growth performance, immune function, and antioxidation capacity [J]. Journal of animal science, 2013, 91(10): 4772-4780.
- [53] 邓柏林, 何宏轩, 张乃锋, 等. 日粮中添加抗菌肽对育肥猪消化率及其对氮排放影响的试验研究[J]. 猪业科学, 2013(3): 40-42.
- [54] 李生涛. 抗菌肽在规模化猪场的推广试验[J]. 当代畜牧, 2015(9): 22-23.
- [55] 潘行正, 黄正明, 李永新. 抗菌肽制剂对母猪死产率和仔猪成活率的影响[J]. 现代农业科技, 2010(12): 285-286.
- [56] 皮灿辉, 彭永鹤, 李永新, 等. 抗菌肽制剂对母猪死胎率和仔猪成活率的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2008, 35(6): 90-91.
- [57] 麻延峰, 周文仙, 应志锐, 等. 抗菌肽防治金华猪呼吸道疾病综合症的疗效研究[J]. 家畜生态学报, 2010, 31(1): 90-92.
- [58] 黄茂侠. 抗菌肽对预防断奶仔猪腹泻和呼吸道疾病的作用[J]. 中国畜禽种业, 2011(6): 72-74.