

# 天 然 免 疫 调 节 肽 的 研 究 进 展

■ 尚丽君<sup>1,2,3</sup> 谯仕彦<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 中国农业大学动物科技学院, 北京 100193; 2. 生物饲料添加剂北京市重点实验室, 北京 100193;  
3. 饲用抗菌肽北京市工程实验室, 北京 100193)

**摘 要:** 现代社会的快速生活节奏和多种多样的污染等刺激, 使人类和畜禽普遍处于应激状态, 导致免疫力降低。而免疫力低下是疾病发生的根本原因。提高机体免疫力, 增强机体免疫功能是预防各种疾病发生以及患者康复的关键所在。因此, 寻求科学合理的措施以增强机体免疫功能具有紧迫性和必要性。通过多种途径从生物体和食物蛋白中获取具有免疫调节活性的小(寡)肽以增强机体免疫功能是过去20年中研究营养与免疫关系的重要内容之一, 也是寻求增强机体免疫功能的一种新策略。近年来的研究表明, 包括抗菌肽在内的许多小(寡)肽类物质具有很好的免疫调节作用, 因此, 文章对目前有关免疫调节肽的研究进展进行简要综述。

**关键词:** 免疫调节肽; 免疫调节剂; 促生长; 应用; 制备

**doi:** 10.13302/j.cnki.fi.2022.05.010

**中图分类号:** S816.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-991X(2022)05-0055-06

## Research Progress of Natural Immunomodulatory Peptides

SHANG Lijun<sup>1,2,3</sup> QIAO Shiyan<sup>1,2,3\*</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China;  
2. Beijing Key Laboratory of Biological Feed Additive, Beijing 100193, China; 3. Beijing Engineering Laboratory of Antimicrobial Peptides for Feed, Beijing 100193, China)

**Abstract:** The rapid pace of life in modern society and the variety of pollution and other stimuli, making human and livestock are generally in a state of stress, resulting in reduced immunity. Low immunity is the root cause of disease. Improving immunity and enhancing immune function is the key to prevent various diseases and recover health. Therefore, it is urgent and necessary to seek scientific and reasonable measures to enhance the body immune functions. In the past 20 years, finding small peptides (dipeptides) with the function of immunomodulation has been one of the important contents in the study of the relationship between nutrition and immunity, and it is also a new strategy to seek for enhancing immune function. Recent studies have shown that many small peptides (oligopeptides), including antibacterial peptides, have good immunomodulatory effects. Therefore, the research progress of immunoregulatory peptides was briefly reviewed in this paper.

**Key words:** immunoregulatory peptide; immunomodulator; growth promotion; application; production

### 1 天然免疫调节肽概念的变迁

作者简介: 尚丽君, 博士, 研究方向为动物营养与饲料科学。

\*通讯作者: 谯仕彦, 中国工程院院士, 博士生导师。

收稿日期: 2022-01-13

基金项目: 国家自然科学基金重点项目[32030105]; 重庆市荣昌农牧高新技术产业研发项目[cstc2019ngzx0019]; 北京市现代农业产业技术体系猪创新团队

先天性免疫(innate immunity), 又称固有免疫或非特异性免疫(nonspecific immunity), 指机体先天具有的正常的生理防御功能, 对各种不同的病原微生物和异物的入侵都能作出相应的免疫应答, 是机体的第一道防线, 包括组织屏障(如皮肤和黏膜系统)、固有免疫细胞[如吞噬细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞等]、固有免疫分子(补体、细胞因子、溶菌酶、宿主防御肽)等。天然免疫调节肽是具有氨基酸多样性的多肽分子, 是先天性免疫系统普遍存在的免疫调节分

子,对于在无脊椎动物,他们是主要的先天性免疫调节分子,但对于脊椎动物,他们既是先天性免疫系统的效应分子,也是获得性免疫系统的调节分子。

历史上,天然免疫调节肽作为主要的抗微生物感染分子曾被作为抗菌肽进行了广泛的研究。1980年,由蚕蛹产生的天蚕素的发现掀起了与昆虫Toll样信号通路相关的先天性免疫研究的新高潮。随着研究的不断深入,发现很多抗菌肽在体内的浓度比最小抑菌浓度(MIC)小很多,不能杀死病原微生物,但可作为免疫调节分子发挥作用,包括调节单核细胞或趋化细胞的基因表达,诱导趋化因子;促进上皮细胞生长和损伤修复,促进创伤愈合和血管生成,减少细胞凋亡等。

## 2 天然免疫调节肽的来源、结构与功能

天然免疫调节肽是生物机体在对抗外源性病原微生物或其他异物的防御反应过程中产生的肽类活性物质,是生物体免疫系统的重要组成部分,也叫宿主防御肽。自20世纪70年代初瑞典科学家Boman等(1981)发现天蚕素以来,人们陆续从微生物、昆虫和动植物等分离到类似的物质,使免疫调节肽家族不断扩大。它们具有分子量小、水溶性好、耐热、具有调节动物免疫力的作用。

### 2.1 天然免疫调节肽的来源

天然免疫调节肽根据其来源的不同通常分为4大类,分别为来源于植物、动物、微生物以及人工合成的天然免疫调节肽。迄今为止,已有近千种不同来源的天然免疫调节肽被相继报道,一些天然免疫调节肽还实现了商业化,得到广泛的应用。

#### 2.1.1 动物来源的免疫调节肽

动物来源的天然免疫调节肽来源广泛,存在于昆虫、两栖动物、鸟类、哺乳动物等。

昆虫是生物界中种类最丰富的生物,大约有100多万种,同时具有很强的适应能力和发达的防御机制。昆虫在受到外界环境刺激时,由血淋巴或机体相关部位产生天然免疫调节肽,是昆虫体液免疫系统的有机组成部分,在整个免疫系统中发挥着重要作用,其脂肪体(功能类似于哺乳动物的肝脏)分泌的免疫调节肽对各系统的病原体起抑制作用。迄今为止,在昆虫体内分离到的免疫调节肽大约有200多种,这些多肽根据其抗感染机制及氨基酸的序列组成被分为5种:天蚕素家族、溶菌酶、防御素家族、富含甘氨酸的多肽

及富含脯氨酸的多肽。

两栖类动物的皮肤外露、湿度较高,并具有一定的呼吸功能,这种形态及生理的特异性要求其仅能在潮湿的环境中生存,这也是一些病原微生物生存的极佳环境。为了开拓和适应广阔的栖息地及多样的生态环境,通过不断地选择进化,两栖类动物最终形成了可抵御病原微生物的防御系统。皮肤腺体释放的先天性免疫的重要效应分子天然免疫调节肽,在两栖类动物受到肾上腺素、应激、外伤等因素刺激时,在免疫防御机制中有重要效应。经过长期进化,两栖类动物的基因出现了多重复制和突变,产生出大量结构和种类繁多的宿主防御素。目前,已有1400种宿主防御素从两栖类动物皮肤分泌物中分离出来,不同来源的分泌物中含有不同的生物特性分子。两栖动物天然免疫调节肽根据其结构特点可分为2类:含有分子内二硫键的环状肽和具有 $\alpha$ -螺旋结构的线性肽。

水生动物体内也产生多种免疫调节肽,如从蜉中分离得到的防御素——蜉素、从凡纳滨对虾的血细胞中分离得到的与防御素家族结构非常相似的Penaeidins、从鲶皮肤中分离得到的Parasin等。Parasin I分子量为2000.4 u,在其19个氨基酸残基中有18个与buforin I的N-末端序列相似,而buforin I是来源于蟾蜍histone H 2A氮末端的一个拥有39个氨基酸残基的肽段,说明鱼类天然免疫调节肽和其他动物的天然免疫调节肽有一定的同源性。免疫调节肽的这种特性也在一定程度上体现了生物进化的历史。

哺乳动物免疫调节肽主要存在于黏膜上皮细胞、中性粒细胞、皮肤以及一些免疫器官,如呼吸道中的表面活性物质阴离子抗菌肽、上皮组织中的防御素、胸腺中的多肽类物质、胎盘中的防御多肽,这些免疫调节肽与吞噬细胞共同建立了机体的第一道防线。哺乳动物免疫调节肽可分为以防御作用为主的多肽(如防御素 defensins 和 cathelicidins 等)和以免疫功能调节作用为主的多肽(如胸腺肽、胎盘肽等)。以免疫功能调节作用为主的多肽,体外无抑菌作用或抑菌作用很弱,此类免疫调节肽常见于哺乳动物胸腺中的胸腺肽,其中胸腺肽 $\alpha$ 有2个特征区域,在第5个和第8个氨基酸残基之间出现一个 $\beta$ 转角,而在第17个和第24个氨基酸残基之间呈现一个

$\alpha$ 螺旋构型,这种构象可能是它与淋巴细胞膜相互作用所必需的,与胸腺肽 $\alpha$ 调节免疫应答中淋巴细胞激活的引发有关。

### 2.1.2 植物来源的免疫调节肽

植物的生长时时都可能遭受微生物的侵袭。目前研究表明,它虽然没有类似哺乳动物那样特异的免疫系统,但非特异的天然免疫体系却十分完善。过氧化氢酶、裂解酶、次生代谢物质以及抗菌蛋白[如病原相关蛋白、病程相关(PR)蛋白]和宿主防御肽等不同类型的抗感染物质是植物非特异天然免疫体系的重要组成部分。Brazzein(甜蛋白)是近几年发现的植物防御肽,最早在非洲热带植物伯拉氏瘤药树(*Pentadiplandra brazzeana*)中发现,由于这种蛋白本身没有甜味,只起使酸味物质变甜的作用,故成为新型甜味剂的研究热点。后来人们陆续从热带植物中发现了6种天然甜蛋白(嗦吗甜、莫奈林、马槟榔蛋白、培它丁、仙茅蛋白、奇果蛋白),其中,美国食品和药物管理局(FDA)已经批准莫奈林为“公认安全的”(GRAS)食品添加剂。

### 2.1.3 微生物来源的免疫调节肽

来自细菌的免疫调节肽也叫细菌素,是某些细菌在代谢过程中通过核糖体合成机制产生的一类具有生物活性的多肽或前体多肽。可从功能上将细菌素分为两类:一类是对其他细菌的生长有抑制作用的细菌素,可以抑制或杀灭其他微生物,这类细菌素被称为羊毛硫抗生素[如乳链菌肽(nisin)和片球菌素];而另一类是不具有杀菌作用或杀菌活性很弱的细菌素,他们主要在宿主肠道中起共生和调节作用,主要调节宿主肠道屏障功能和黏膜免疫功能,这类细菌素通常由肠道益生菌产生(如约氏乳酸杆菌产生的小细菌素C7(Microcin C7),一些酵母菌、霉菌等产生的Plectasin等)。

## 2.2 天然免疫调节肽的结构与稳定性

目前已发现的免疫调节肽或宿主防御肽有近千种。根据其不同特性,有多种分类方法。按照其二级结构特点不同将其分为 $\alpha$ -螺旋型、 $\beta$ -折叠型、环链结构型和无规则卷曲型4种。

①  $\alpha$ -螺旋型:这种类型的免疫调节肽,其多肽链N端富含赖氨酸和精氨酸一类亲水的碱性氨基酸,在N端形成一个带正电荷的亲水区域。C端则由较多的疏水氨基酸形成疏水亲脂的 $\alpha$ -螺旋型,两个 $\alpha$ -螺旋

型之间靠甘氨酸和脯氨酸形成铰链区。整个肽链呈圆柱状,纵轴的一边为带正电荷的亲水区域,另一边为疏水区。 $\alpha$ -螺旋型免疫调节肽主要包括天蚕素家族、爪蟾素和Cathelindia等。

②  $\beta$ -折叠型:典型的 $\beta$ -折叠型免疫调节肽是动物防御素。动物防御素可以分为 $\alpha$ 型和 $\beta$ 型。 $\alpha$ 型可以从人的中性粒细胞中分离到,一般含有29~34个氨基酸残基,形成3个 $\beta$ -片层结构, $\beta$ -折叠之间靠二硫键相连。 $\beta$ -折叠型防御素广泛存在于多种上皮组织中,一般含有38~42个氨基酸残基。

③ 环链结构型:这类免疫调节肽的多肽链的C端或中部可以形成环状结构,环的两端或N端为线状结构。如来自中性粒细胞分泌的Bactenecin都属于此类。

④ 无规则卷曲型:此类免疫调节肽没有特定的结构,如免疫调节肽Cathelicidin。

免疫调节肽的稳定性在一定程度上受其二级结构以及氨基酸组成影响。免疫调节肽KR-32在50 mmol/L氯化钠浓度和不同浓度的MgCl<sub>2</sub>(0.5、1.0、2.0 mmol/L)下均能保持较高的稳定性。在100℃高温环境下,蛋白类物质的空间结构(包括二级结构和三级结构等)会被破坏,而一级结构(氨基酸残基序列即肽键)仍保持完整。天然免疫调节肽作为一种小肽类物质,其分子结构比较简单,主要依靠一级结构中特定氨基酸残基序列发挥抗感染活性。

## 2.3 天然免疫调节肽的功能

许多研究认为,免疫调节肽在动物体内的浓度很低(一般为ng/mL级),远小于其最低抑菌浓度(MIC)(一般为 $\mu$ g/mL级),甚至有的天然免疫调节肽不具有抗菌作用,故抑菌杀菌不是其主要的功能,而主要作用是调节动物机体先天免疫、促进肠道屏障功能和肠道黏膜免疫等来实现其作用。目前已经有近千种不同来源的天然免疫调节肽被相继报道,还有一些已经实现了商业化应用(见表1)。

### 2.3.1 非特异性免疫的效应分子和调节分子

生物体经常受到病原微生物的入侵,为消除体内感染的病原微生物,机体进化形成了免疫系统。哺乳动物的免疫系统分为天然免疫系统(非特异免疫)和获得性免疫系统。天然免疫是机体防御病原微生物的第一道防线,由巨噬细胞和树突状细胞等吞噬细胞所介导。天然免疫反应并非完全非特异性,而是能够

表1 重要的天然免疫调节肽及主要功能

时间(年)	免疫调节肽	重要特征及作用	应用、批准使用情况
1922	溶菌酶	生物体先天免疫的重要成分,起防御作用	2008年批准为新饲料添加剂
1961	胸腺肽	来源动物胸腺,促进免疫	美国FDA批准为免疫增强剂
1981	天蚕素(Cecropins)	首次在昆虫体内发现的天然免疫调节肽	处于研究状态
1985	胎盘免疫调节肽	来源动物胎盘,促进免疫	批准一类新兽药羊胎盘转移因子
1987	蛙皮素(Magainins)	来源于两栖动物	处于研究状态
1988	富组蛋白(Histatins)	人源天然免疫调节肽	处于研究状态
1992	小细菌素(Microcin)	肠道肠杆菌属微生物分泌,调节肠道免疫	处于研究状态
1996	抗菌肽 LL-37 (Cathelicidin LL-37)	由人类上皮细胞所产生,起防御作用	处于研究状态
2004	甜味蛋白(Brazzein)	来源于植物,又名甜蛋白,可作为甜味剂	处于研究状态
2005	真菌(菌丝霉素, Plectasin)	来源于真菌,起防御作用	处于研究状态
2012	Human KAMP-19	从人的眼睛中发现的富含甘氨酸的多肽,免疫和防御作用	处于研究状态

区分自身和病原微生物。天然免疫系统能够通过有限数量的模式识别受体(Pattern recognition reception, PRR)识别病原微生物。免疫调节肽是天然免疫中的有效防御成分,对维持黏膜稳态和抵御病原微生物感染发挥着至关重要的作用。在哺乳动物中,皮肤和肠道的上皮细胞产生大量的宿主防御肽,保护宿主免于环境中病原微生物的侵害,同时能够维持宿主微生物菌群的稳态。

### 2.3.2 在肠道屏障方面的作用

宿主胃肠道、呼吸道和泌尿组织的上皮细胞可表达和分泌免疫调节肽,除了免疫调节作用,还能通过增强肠道屏障功能和改善肠道微生物菌群组成及代谢谱来提高宿主肠道抗感染的能力。免疫调节肽能够选择性地提高闭合蛋白(Claudins)和咬合蛋白(Occludin)的表达,提高跨膜电阻抗值,促进分泌型黏蛋白MUC-2和胞内黏蛋白MUC-1的分泌,增强肠道屏障功能,保护肠道屏障完整性和缓解肠炎,减少肠道损伤和促进肠道上皮细胞修复等。也有研究表明,健康BALB/c小鼠口服不同剂量的免疫调节肽Microcin J257 d后,均可显著提高小鼠终体重,改善肠黏膜形态和加强肠道紧密连接蛋白表达,并伴随肠道炎症和肠通透性降低的效果,同时改善小鼠粪便菌群组成和提高短链脂肪酸水平。

### 2.3.3 肠道黏膜免疫方面的作用

肠道黏液层构成了肠道的化学屏障,黏液层主要是由肠道杯状细胞和肠上皮细胞分泌的黏蛋白和抗菌蛋白组成,黏蛋白如凝胶样覆盖在肠道上皮表面,同时黏液层中富含抗菌蛋白和分泌型免疫球蛋白A(sIgA)。小肠黏液层里面的抗菌蛋白和sIgA处于一种动态平衡,并共同阻挡细菌入侵。同时,可通过杯

状细胞快速持续地分泌黏液实现黏液层不断更新。前人研究表明,免疫调节肽可以促进肠道分泌sIgA,进而发挥抵抗毒害物质入侵、维持肠道稳态和维持机体肠道上皮完整性的功能。

### 2.3.4 调节特异性免疫的作用

许多研究表明,体内免疫调节肽的含量通常很低(从ng/mL级到 $\mu\text{g/mL}$ 级不等),并不表现出明显的抑菌杀菌作用。目前已经证实宿免疫调节肽对机体不同类型的细胞具有多种作用(例如对免疫细胞的刺激效应)。一些免疫调节肽可有效地调整T淋巴细胞亚群的功能,促进体液免疫和细胞免疫的作用。

## 3 天然免疫调节肽的作用机制

### 3.1 对细胞因子的影响

枯草芽孢杆菌分泌的免疫调节肽Sublancin在正常生理状态下,对先天免疫具有促进作用,可以通过核因子激活的B细胞的K-轻链增强(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路活化巨噬细胞,促进巨噬细胞分泌白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等细胞因子和一氧化氮(NO),增强巨噬细胞的吞噬功能和杀菌作用;而在攻毒病理条件下,免疫调节肽Sublancin可通过NF- $\kappa$ B通路抑制IL-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的过量表达,降低了炎症反应。防御素是广泛存在于生物体的一种免疫调节肽,许多研究表明,防御素主要是通过Toll样受体4(TLR4)和NF- $\kappa$ B通路的抑制,降低了因大肠杆菌攻毒造成回肠IL-1和TNF- $\alpha$ 的过量分泌。

### 3.2 增强淋巴细胞功能,促进淋巴细胞转化

胸腺肽是20世纪60年代在动物胸腺或血清中分

离的一类具有免疫调节作用的多肽,胸腺中包含多种激素,分别归属于 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三类,共同诱导T细胞的成熟分化。胸腺肽主要活性成分是由28个氨基酸组成的胸腺肽 $\alpha 1$ ,现已有化学合成的商品。

临床研究证实,胸腺肽 $\alpha 1$ 既有促炎作用,又有抑炎作用,具有双向调节免疫的功能,可根据机体免疫状态抑制全身炎症反应或提升免疫力。目前认为,胸腺肽 $\alpha 1$ 调节免疫反应的作用机制主要是通过T细胞实现的,包括增加T细胞的产生(CD3+、CD4+、CD8+细胞)、刺激T细胞分化与成熟、减少T细胞凋亡以及产生T细胞介导抗体等。此外,胸腺肽 $\alpha 1$ 还可以通过调节炎性细胞因子(IL-2、IL-3、IL-6和IL-7等)和干扰素的释放促进自然杀伤细胞和树突细胞分化成熟。胸腺肽 $\alpha 1$ 的生理作用分子机制主要是通过Toll样受体分化、MHC-1的表达、增加细胞因子的受体以及激活特异的转录因子和信号传导通路来发挥作用。

### 3.3 促进吞噬细胞的吞噬功能

促吞噬肽是机体自然存在的免疫四肽,是一种重要的非特异性免疫调节剂,具有增强巨噬细胞的吞噬功能、增强巨噬细胞溶解肿瘤细胞作用和增强自然杀伤(NK)细胞活性。Shuai等(2019)通过碳廓清试验发现免疫调节肽Sublancin可以增强巨噬细胞的活化能力,从而影响一系列的先天免疫调节。乳中酪蛋白酶解提取的酪蛋白免疫调节肽对外周血淋巴细胞的增殖发挥双向免疫调节作用。正常浓度下,酪蛋白免疫调节肽可以促进吞噬细胞的吞噬作用,提高T淋巴细胞的增殖,当低浓度时,抑制体外培养的促丝裂原诱导的T淋巴细胞增殖。

### 3.4 改善肠道屏障功能,影响肠道黏膜免疫

细菌素Microcin J25是肠杆菌科分泌的一类具有免疫调节作用的多肽,其在正常生理条件下,可增强肠道黏膜组织中紧密连接蛋白Claudin-1和Occludin的表达,降低肠通透性,调节黏膜免疫,并促进sIgA的分泌。

### 3.5 对先天免疫非特异性杀菌物质的影响

王自蕊等(2014)发现天蚕素可以促进水产动物先天免疫的重要效应分子溶菌酶的分泌,从而提高水产动物的抗病力。韩雪娇等(2014)发现,日粮中添加抗菌肽(免疫调节肽)能改善肉鸡的先天免疫,促进先

天免疫效应分子溶菌酶的分泌,从而提高生长性能。一些研究表明,免疫调节肽可以促进干扰素的分泌,从而提高机体对病原微生物的杀灭能力。

### 3.6 对抗体的影响

许多研究表明,免疫调节肽可以提高机体的抗体水平,日粮中加入免疫调节肽,可以提高仔猪血清中免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM和IgA的含量,提高肉鸡IgM和IgA的含量,刘梅等(2011)在肉鸡日粮中加入300、600 mg/kg抗菌肽,发现可以明显提高IgG水平,提高生产性能。

## 4 天然免疫调节肽的制备技术

由于免疫调节肽天然产量低、分子量小,提取难度极大且效率低下,难以规模化生产。因此天然免疫调节肽不能应用于生产实践中,需要寻找高纯度和高性价比的产品。已经有许多研究人员投入到人工合成免疫调节肽的开发中,目前一般有化学合成和构建基因工程菌株两种方式。

天然免疫调节肽的氨基酸组成一般都比较短,所以化学合成是较为方便的方法,然而一般成本较高,对多肽的长度有一定的限制。化学合成一般包括:液相合成、固相合成、片段法合成和组合化学合成法。

随着基因工程技术的发展,构建基因工程菌株成为一种简单、快捷并且高效的方法。大肠杆菌表达体系和酵母表达体系使用最多。但是基因工程表达的免疫调节肽虽在一级结构上与天然免疫调节肽一致,但在空间结构上无法保证完全的一致,这可能使肽的活性与预期不符;另外,某些天然免疫调节肽抗菌谱广、杀伤力强,因而会具有一定的细胞毒性,抑制宿主菌持续表达的能力。

## 5 天然免疫调节肽的应用

### 5.1 促生长作用

对于免疫调节肽促生长作用的研究主要集中于缓解断奶仔猪腹泻和细菌感染引起的生长性能下降方面。断奶仔猪胃肠道内酶系发育不完善、运动机能弱、免疫力差,极易发生腹泻,从而导致生长性能下降;已经有许多研究证明了免疫调节肽可以通过多种机制来缓解腹泻,促进仔猪生长发育(见表2)。

### 5.2 其他作用

天然免疫调节肽在医药、种植业和水产和反刍动

表2 天然免疫调节肽对仔猪生长性能的影响

项目	剂量	动物模型	效果	机制	参考文献
抗菌肽 P5	60	断奶仔猪	提高生长性能;升高干物质和粗蛋白的 ATTD	杀菌	Yoon 等(2013)
抗菌肽 A3	60或90	断奶仔猪	提高 ADG 和 ADFI;高剂量表现更佳	调控肠道菌群	Yoon 等(2012)
抗菌肽-CBF (Cathelicidin-BF)	0.6(BW) 腹腔注射	断奶仔猪	提高断奶仔猪生长性能;降低腹泻率	增强免疫细胞的吞噬作用	Yi 等(2015)
抗菌肽-CWA (Cathelicidin-WA)	0.6(BW) 腹腔注射	腹泻的断奶仔猪	降低腹泻率;改善肠道形态	调控肠道菌群	Yi 等(2016)
乳铁蛋白	1 000	断奶仔猪	降低腹泻率;增强了宿主防御力;对生长性能无影响	作为免疫刺激剂来改善免疫功能	Shan 等(2007)
乳铁蛋白	1 000	断奶仔猪	改善肠道形态;增加 ADG;降低 F/G	提高非特异性免疫力,增强宿主防御能力	Wang 等(2006)
重组乳铁蛋白 cipB-LFC-LFA	100	产肠毒素大肠杆菌攻毒断奶仔猪	改善肠道形态;提高 ADG;缓解腹泻	调控肠道菌群	Tang 等(2009)
重组猪乳铁蛋白 rPLF	2%含 rPLF 的蚕蛹	断奶仔猪	提高 ADG;降低腹泻率	调控肠道菌群;改善肠道免疫状态	汪以真(2004)
小细菌素 J25 (Microcin J25)	0.5、1或2	断奶仔猪	提高 ADG、ADFI;降低 F/G 和腹泻率;添加 2 mg/kg 处理组表现优于添加 20 mg/kg 硫酸黏杆菌素处理组	调控肠道菌群;改善肠道屏障功能	Yu 等(2017)
马铃薯蛋白	2 500、5 000 或 7 500	断奶仔猪	提高消化率和生长性能;剂量越高效果越好	杀菌	Jin 等(2008)
天蚕素 AD	400	大肠杆菌 K88 攻毒断奶仔猪	缓解细菌感染导致的生长性能下降和腹泻	调控肠道菌群;提升肠道免疫状态	Wu 等(2012)
Colicin E1	11 或 16.5	产肠毒素大肠杆菌攻毒断奶仔猪	改善仔猪生长性能;减少腹泻发生率	下调炎症因子 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 的表达	Cutler 等(2007)
重组抗菌肽 cipB-LFC-LFA	100	产肠毒素大肠杆菌攻毒断奶仔猪模型	提高 ADG、ADFI、F/G;采食量增加	抗菌作用;调节免疫;改善铁的吸收	Tang 等(2012)

注:ADG:平均日增重;ADFI:平均日采食量;ATTD:表观消化率;FCR:饲料转化率;F/G:料重比;剂量未作说明时,均为 mg/kg 日粮。

表3 天然免疫调节肽在其他领域的应用

项目	应用	参考文献
医药	与传统抗生素协同作用,提升抗生素进入细菌的能力	Gordon 等(2005); Giacometti 等(2000); Darveau 等(1991)
医药 种植业	抗感染剂,有许多已经处于临床 II 期甚至 III 期试验中 杀菌剂,防治番茄病原菌 <i>A. solani</i> 造成的早期枯萎	Zasloff 等(2002) Wu 等(2011)
种植业	通过转基因技术导入植物体内,通过增强植物的抗感染能力来减少农药的使用	邢小萍(2004); Degray 等(2001); Osusky 等(2000)
养殖业	通过转基因技术导入动物体内,使子代抗病病原菌能力增强	Dunham 等(2002)
养殖业	提升动物产品的质量,转基因牛的乳中表达具有广谱抗菌、抗氧化、抗癌和调节免疫系统等功能的乳铁蛋白,提升乳品质	杨鹏华(2008)

物的养殖业中也有着重要的应用(见表3)。

## 6 结语

尽管天然免疫调节肽仍面临着许多困难和挑战,如许多免疫调节肽不能耐受蛋白酶水解、合成成本高昂等。但基因编辑技术、合成生物学技术和多组学技术的发展,使得天然免疫调节肽的分子设计、结构改造成为可能,生产成本也会大幅下降。同时,随着天

然免疫调节肽结构、功能和作用机制研究的不断深入,其在药物、食品、饲料和化妆品等领域会具有极其广阔的应用前景。



(参考文献 67 篇,扫码关注获取)

(编辑:张雷,747334055@qq.com)