

中图分类号: R977.4; R978 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0142-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.027



## 多肽类药物防治微生物感染与脓毒症研究进展\*

樊李明<sup>1</sup>, 沈育桦<sup>1</sup>, 李安<sup>2△</sup>

(1. 上海市浦东新区人民医院, 上海 201299; 2. 中国人民解放军陆军军医大学药学与检验医学系, 重庆 400038)

**摘要:**目的 探讨多肽类药物在微生物感染与脓毒症防治中的应用价值和作用机制。方法 检索国内外多肽类药物的相关研究文献, 系统梳理并总结天然来源与人工设计合成活性多肽类药物及其在微生物感染和脓毒症防治中的应用研究现状, 分析其结构与功能的关系, 探讨其在体内外的抗菌、抗炎和调节免疫作用, 并总结其临床应用现状及存在的问题。结果 抗菌肽(AMP)通过破坏病原体膜结构或结合胞内靶点发挥广谱抗菌作用, 且不易诱导耐药; 在脓毒症中, LL-37 兼具抗菌、中和内毒素与调节免疫作用; 催产素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、胃饥饿素等多肽类激素通过抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、促进 M<sub>2</sub> 表型极化、减轻氧化应激反应发挥抗炎与保护器官作用; 胸腺肽  $\alpha_1$  可增强免疫, 改善淋巴细胞减少, 联用抗炎药物可降低脓毒症患者的死亡率。但多肽类药物存在稳定性差、半衰期短、口服生物利用度低、成本高等问题。结论 天然多肽可能具有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗炎、调节免疫等多种生物学活性, 在感染和免疫炎症性疾病的治疗与新药研发领域具有巨大潜力。未来可通过进一步优化多肽结构, 提高其稳定性和生物利用度, 为感染性疾病的防治提供新策略。

**关键词:** 微生物感染; 脓毒症; 多肽类药物; 应用价值; 作用机制

### Research Progress of Polypeptide Drugs in the Prevention and Treatment of Infection and Sepsis

Fan Liming<sup>1</sup>, Shen Yuhua<sup>1</sup>, Li An<sup>2△</sup>

(1. Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China; 2. College of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To investigate the application value and mechanism of polypeptide drugs in the prevention and treatment of microbial infections and sepsis. **Methods** Relevant domestic and foreign literature on polypeptide drugs were searched to systematically review and summarize the research status of natural sources and artificially designed synthetic active polypeptide drugs, and their application in the prevention and treatment of microbial infections and sepsis. The relationship between their structure and function was analyzed to investigate their anti-bacterial, anti-inflammatory, and regulatory effects *in vitro* and *in vivo*, and their clinical application status and existing problems were summarized. **Results** Antimicrobial peptides (AMPs) exert broad-spectrum anti-bacterial effects by disrupting the membrane structure of pathogens or binding to intracellular targets, and

\*基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目[82204271]; 重庆市自然科学基金面上项目[CSTB2025NSCQ-GPX0665]; 上海市浦东新区人民医院院内课题[E24-03]。

第一作者: 樊李明, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)fanliming@shpdph.com。

△通信作者: 李安, 男, 博士, 讲师, 研究方向为天然多肽类生物活性分子发现与创新药物研发, (电子信箱)ezioleon@foxmail.com。

中华外科杂志, 2021, 59(6): 430-442.

[7] 戴维·吉尔伯特. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(新译第53版)[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 159-162.

[8] 安鹏名, 孟东浩, 孟增东. 真菌性关节炎的临床特征及诊疗现状[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 355-361.

[9] 孔令雅. 真菌性膝关节炎的临床特征分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023: 19-20.

[10] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 临床用药须知: 化学药和生物制品卷(2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 1447.

[12] Bourget - Murray J, Azad M, Gofton W, et al. Is the routine

use of local antibiotics in the management of periprosthetic joint infections justified?[J]. Hip Int, 2023, 33(1): 4-16.

[13] Wong M T, Sridharan S S, Davison E M, et al. Can Topical Vancomycin Prevent Periprosthetic Joint Infection in Hip and Knee Arthroplasty? A Systematic Review [J]. Clin Orthop Relat Res, 2021, 479(8): 1655-1664.

[14] Shaikh A A, Ha C W, Park Y G, et al. Two-stage approach to primary TKA in infected arthritic knees using intraoperatively molded articulating cement spacers[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(7): 2201-2207.

[15] Bruce A S, Kerry R M, Norman P, et al. Fluconazole-impregnated beads in the management of fungal infection of prosthetic joints[J]. J Bone Joint Surg Br, 2001, 83(2): 183-184.

[16] Burgo F J, Mengelle D E, Abraham A, et al. Periprosthetic fungal infection of a hip caused by Trichosporon inkin[J]. Arthroplast Today, 2017, 4(1): 24-26.

(收稿日期: 2025-08-28; 修回日期: 2026-04-27)

they are not easily induced to develop drug resistance. In sepsis, LL - 37 has antibacterial, endotoxin - neutralizing, and immune - regulating effects; peptide hormones such as oxytocin, glucagon like peptide - 1 (GLP - 1), and ghrelin exert anti - inflammatory and organ protective effects by inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B (NF -  $\kappa$ B), promoting  $M_2$  type polarization, and reducing oxidative stress response; thymosin  $\alpha_1$  can enhance immunity, improve lymphocyte depletion, and it combined with anti - inflammatory drugs can reduce the mortality rate of sepsis patients. However, peptide drugs have problems such as poor stability, short half - life, low oral bioavailability, and high cost. **Conclusion** Natural peptides may have various biological activities, such as anti - bacterial, anti - fungal, anti - viral, anti - inflammatory, and immune regulation, and have great potential in the treatment of infections and immune inflammatory diseases and the development of new drugs. In the future, it is recommended to further optimize the peptide structure, improve its stability and bioavailability, and provide new strategies for the prevention and treatment of infectious diseases.

**Key words:** microbial infection; sepsis; polypeptide drugs; application value; mechanism

多肽是由10~50个氨基酸按一定排列顺序通过脱水缩合形成肽键(酰胺键)而构成的分子,其相对分子质量介于小分子和蛋白质间。人体、动物、植物、微生物中均蕴含着大量结构多样的天然生物活性多肽,可与体内蛋白质选择性相互作用,起到配体、抑制剂、底物、抗原、表位模拟等作用,发挥抗感染、抗炎、调节免疫、抗氧化、止血、镇痛、抗癌等作用。目前,全球范围内已有60余种多肽类新药获批上市,超过400种多肽候选药物处于临床试验阶段<sup>[1]</sup>。可见,多肽类药物已成为生物药的重要组成部分,具有巨大的研究价值与新药开发前景。为此,本研究中检索国内外多肽类药物的相关研究文献,系统梳理并总结天然来源与人工设计合成活性多肽类药物及其在微生物感染脓毒症防治中的应用价值和作用机制。现报道如下。

## 1 多肽类药物的抗感染免疫生物活性

### 1.1 抗细菌

抗菌肽(AMP)又称宿主防御肽,是生物体在抵抗病原体的防御反应过程中产生的一类具有抗微生物活性的天然多肽,普遍存在于多数物种中,是固有免疫系统的重要组成部分。AMP的相对分子质量多小于10 000,富含碱性氨基酸残基,是带正电荷的两亲性(亲水/疏水)阳离子多肽,对革兰阳性/阴性菌均有广谱、高效的杀菌、抑菌活性。目前,在原核生物和真核生物中已发现2 000余种AMP,包括天蚕素、防御素、蛙皮素、蜂毒肽等<sup>[2]</sup>。多数AMP能通过静电作用直接吸附于带负电荷的细菌细胞膜,达到一定浓度时会改变细胞膜的通透性或在细胞膜上形成孔洞,导致细菌内物质泄露而引起细菌死亡,且由于细胞膜的成分和性质不易改变,细菌很难产生耐药性。此外,AMP还可作用于细菌胞内核酸或蛋白靶点,抑制细胞呼吸、细胞外膜蛋白合成、细胞壁形成等<sup>[3]</sup>。

Cathelicidin是最大的天然AMP家族,主要存在于脊椎动物中。目前已报道近30种哺乳动物来源的Cathelicidin,其中LL - 37是在人类中唯一鉴定出的Cathelicidin族AMP。LL - 37是人类阳离子抗菌蛋白

(hCAP18)的成熟产物,由C末端的37个氨基酸残基(前2个为亮氨酸残基)组成,在骨髓髓系细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、上皮细胞及皮肤、消化道、尿道、肺脏等细胞和组织器官中均有表达<sup>[4]</sup>。此外,在蛇类中也发现了多种天然AMP,如来源于金环蛇的Cathelicidins - BF及其衍生物<sup>[5]</sup>、眼镜王蛇的OH - CATH及其衍生物<sup>[6]</sup>、海蛇的AMP<sup>[7-8]</sup>。Pan等<sup>[7]</sup>利用三代测序和多组学技术,从平颏海蛇与青环海蛇的高质量基因组数据中发现了Hydrostatin - AMP2, Hydrostatin - AMP3等新型Cathelicidin族AMP。其中,Hydrostatin - AMP3由26个氨基酸组成,对包括肺炎克雷伯菌在内的ESKAPE致病菌具有广谱抗菌活性,最低抑菌浓度(MIC)为8~16  $\mu$ g / mL,杀菌速度快,且优于氨苄西林、美罗培南等抗菌药物。Hydrostatin - AMP3通过破坏细菌细胞膜及结合细菌的脱氧核糖核酸(DNA)发挥双靶点杀菌作用,且其在小鼠中性粒细胞减少性大腿感染模型和脓毒症模型中均能显著降低细菌载量,提高存活率,并减轻炎症反应与器官损伤。Hydrostatin - AMP3还有低溶血性、低细胞毒性,且不易诱导细菌耐药<sup>[7]</sup>。

在海洋无脊椎动物中也发现了天然AMP,如具有数亿年进化历史的水母,其长期与海水中多种病原微生物接触,可能使其形成独特的先天免疫系统及相关防御分子。Liu等<sup>[9]</sup>利用转录组大数据结合生物信息学工具筛选出来源于海月水母的新型AMP JFP - 2826,其具有 $\alpha$  - 螺旋结构,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及海洋特异性弧菌(如创伤弧菌、副溶血性弧菌)均有抗菌作用,且对海洋弧菌具有选择性杀菌作用。5倍MIC浓度下,JFP - 2826作用60 min可杀灭创伤弧菌,240 min可杀灭大肠杆菌,且能抑制细菌生物膜形成,并破坏已形成的生物膜。

AMP具有广谱抗菌活性,在治疗耐药菌引起的感染方面显示出良好的应用潜力,近年来已成为新型抗菌药物研发的热点。Wang等<sup>[10]</sup>将来源于昆虫椿的21个氨基酸的抗菌肽S - thanatin与替加环素联用,结果该联合用药方案对耐药肺炎克雷伯菌具有协同增效的抗菌效应,显著提高了克雷伯菌肺炎小鼠的生存率。目

前,国内外已有40余种AMP类药物进入临床研究阶段<sup>[11]</sup>,其中,我国学者研发的抗菌肽PL-5喷雾剂已进入临床Ⅲ期试验,该药对糖尿病足溃疡、褥疮、烧伤、创伤等引起的继发性创面感染的疗效显著,有望成为我国首个AMP新药<sup>[12]</sup>。尽管目前已从自然界中发现了大量AMP,但其临床应用仍受限于诸多问题,如有效抑菌浓度较高、细胞毒性较大、体内稳定性较差等。

## 1.2 抗真菌

宿主防御肽作为先天免疫系统的重要组成部分,其可能兼具抗细菌与抗真菌活性,如防御素、Cathelicidin、乳铁素、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂、粒溶素、铁调素等AMP都被报道具有抗真菌和抑制真菌毒素生物合成的作用<sup>[13]</sup>。以人 $\beta$ -防御素(hBD)家族为例,人体可产生4种hBD,主要来自皮肤、胃肠道、呼吸道和泌尿生殖道的上皮细胞。hBD-1, hBD-2, hBD-3均可通过膜透化杀死白色念珠菌,且hBD-3羧基末端的15个氨基酸片段也有抗真菌生物膜特性。hBD-1在还原状态下表现出对白色念珠菌的活性,主要在人类结肠黏膜、小肠隐窝和皮肤表皮中组成型表达<sup>[14]</sup>。hBD-2和hBD-3通过升高介导Xog1活性来减少白色念珠菌的黏附。此外, hBD-2能杀灭烟曲霉,其基因表达可由烟曲霉诱导; hBD-3对光滑念珠菌也有杀菌作用; hBD-1和hBD-3则对新型隐球菌浮游细胞及其生物膜具有抵抗活性<sup>[15]</sup>。

真菌细胞壁在AMP的内化和抗真菌活性中起关键作用。AMP可通过抑制 $\beta$ -葡聚糖或几丁质合成及靶向敏感真菌甘露糖蛋白,影响真菌细胞壁<sup>[16]</sup>;还可作用于胞内靶点,并通过膜透化以外的机制发挥活性。AMP影响真菌毒素产生的机制复杂、多样,包括氧化应激反应、特异性抑制真菌毒素生物合成途径的酶组分(如谷胱甘肽S-转移酶、细胞色素P450、卤化酶)等<sup>[17]</sup>。

## 1.3 抗病毒

许多天然AMP和两亲性的阳离子肽均有抗病毒活性,尤其针对包膜病毒。蝎毒中的阳离子宿主防御肽突变体Mucroporin-M<sub>1</sub>对麻疹、严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(SARS-CoV)和H5N1型流感病毒均有杀毒活性,并可在体内外抑制乙型肝炎病毒(HBV)复制。蝎毒肽Hp1036和Hp1239对单纯疱疹病毒1型(HSV-1)生命周期的多个阶段均表现出有效杀毒活性和有效抑制作用,其近似膜环境中的 $\alpha$ -螺旋结构可破坏病毒的形态,并可进入Vero细胞而降低细胞内的病毒感染性。如从蝎毒中提取的1种新型 $\alpha$ -螺旋肽Hp1090可抑制丙型肝炎病毒(HCV)复制,防止HCV感染。此外,越来越多的证据表明,蜂毒肽能抑制多种病毒的传染性,包括柯萨奇病毒、肠道病毒、甲型流感病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、单纯疱疹病毒(HSV)、胡宁病毒(JV)、呼

吸道合胞病毒(RSV)、水泡性口炎病毒(VSV)和烟草花叶病毒(TMV)<sup>[18]</sup>。

Outlaw等<sup>[19]</sup>开发了来源于SARS-CoV-2 S蛋白结构域的36肽,其C末端添加了柔性氨基酸连接区、4-单元聚乙二醇间隔区和胆固醇分子。在模拟SARS-CoV-2膜融合的细胞-细胞融合实验中,该多肽表现出强大的抑制活性(半数抑制浓度小于 $1 \times 10^{-10}$  mol/L),其在体外细胞单层中也能有效抑制SARS-CoV-2感染。此外,在人类气道上皮的离体模型中,该多肽阻止了病毒传播,且未导致显著的病毒基因组突变。De Vries等<sup>[20]</sup>基于初始肽模板设计了系列单体肽和二聚体脂肽融合抑制剂,其中二聚体形式具有更好的疗效和靶向性生物分布。在雪貂模型中,该二聚体肽预防给药完全阻止了SARS-CoV-2病毒的直接接触传播<sup>[20]</sup>。

## 2 多肽类药物在脓毒症防治中的应用价值与作用机制

### 2.1 脓毒症概述

脓毒症是由病原体感染引起的宿主反应失调所致危及生命的器官功能障碍,进展迅速,一旦合并心、肺、肾等多脏器功能障碍综合征(MODS),其死亡率显著上升,是世界范围内极常见的致死性疾病。炎症介质过度释放所致炎症风暴及免疫失衡被认为可介导脓毒症多器官损伤和MODS,从而导致患者死亡及预后不良。目前,脓毒症的临床治疗主要为对抗感染治疗和对症支持治疗,但仍无法彻底改善脓毒症的发展和预后。近年来,部分多肽类药物因其抗感染、抗炎、调节免疫的作用和毒性低的特点<sup>[21-22]</sup>,逐渐被用于治疗脓毒症。

### 2.2 LL-37

LL-37具有抗菌、中和脂多糖(LPS)及炎症调控多重功能,有望成为脓毒症的潜在候选治疗药物<sup>[23]</sup>。一方面,其凭借阳离子两亲性结构与细菌细胞膜磷脂双分子层结合形成孔道发挥抗菌作用,并通过与LPS直接结合形成稳定复合物,阻止其与免疫细胞、内皮细胞表面Toll样受体4(TLR4)/CD14受体结合,阻断内毒素介导的炎症激活与细胞损伤;另一方面,其通过特异性结合中性粒细胞表面嘌呤能受体配体门控离子通道7(P2X7)与甲酰肽受体样1(FPR1),抑制胱天蛋白酶3(Caspase 3)激活,并上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)表达,减少中性粒细胞自发性凋亡<sup>[24]</sup>。LL-37对盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的脓毒症模型小鼠具有保护作用,其作用机制如下。1)通过抑制巨噬细胞焦亡下调白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )等促炎因子的释放和炎症反应的放大,从而提高CLP小鼠的存活率;2)促进抗微生物的中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的释放,诱导NETosis过程;3)刺激中性粒细胞释放抗菌微泡(核外颗粒体),改善脓毒症的病理状况。

### 2.3 多肽类激素

研究表明,多种哺乳动物多肽类激素[如催产素、血管加压素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和胃饥饿素]具有抗炎和缓解炎性反应的作用。其中,催产素和血管加压素是垂体后叶素的主要成分,为含有环状结构的九肽,具有一定抗炎活性。催产素的抗炎效应更广泛,可作用于多数易受脓毒症损伤的器官或系统(如心脏、肺、胃肠道、肾、中枢神经系统),且催产素的毒性较小,所致血压波动小。最值得注意的是,催产素可消除脓毒症诱导的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )上调,从而防止脓毒症中炎性因子介导的多器官损伤。其可能的作用机制为催产素与巨噬细胞表面的特异性受体结合后,激活下游磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路,促进转录因子信号转导与转录激活因子6(STAT6)的磷酸化与核转录,上调IL-10、精氨酸酶1(Arg-1)等抗炎基因的表达,同时抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路被激活,从而阻断巨噬细胞从中性静息状态向促炎M<sub>1</sub>表型转变,推动其向抗炎M<sub>2</sub>表型极化,最终实现对脓毒症多器官损伤的保护效应<sup>[25]</sup>。催产素还能抑制脓毒症模型中啮齿类动物的皮质醇、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平升高<sup>[26]</sup>。

GLP-1是由30~31个氨基酸组成的多肽类激素,可通过肠道等多部位参与调节葡萄糖代谢、食欲、心血管功能、炎性反应等生理过程。在CLP诱导的脓毒症模型中,GLP-1类似物可通过激活GLP-1受体,使蛋白激酶A(PKA)磷酸化NF- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )而阻断NF- $\kappa$ B p65核转位,减少IL-6等促炎因子转录;还能抑制还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶亚基p47phox的膜转位,直接减少活性氧(ROS),切断ROS与NF- $\kappa$ B/核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)炎性小体的相互激活。同时,PKA与Akt协同磷酸化激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS),恢复一氧化氮(NO)的生物利用度,改善血管舒张与微循环,并通过上调闭合蛋白(occludin)、紧密连接蛋白1(ZO-1)等紧密连接蛋白表达而维护内皮屏障完整性,从而改善内皮功能,减轻血管炎性反应和氧化应激反应<sup>[27-28]</sup>。此外,急性肺功能损伤和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症严重的并发症,GLP-1可通过PKA和蛋白激酶C(PKC)依赖性机制促进肺泡表面活性剂产生,故GLP-1激动剂在急性肺功能损伤和ARDS中能发挥保护作用<sup>[29]</sup>。GLP-1通过与脑、肾、肝、肺等多种组织器官中的受体结合,减少促炎过程,增强抗炎过程,并在调节炎症风暴中发挥关键作用。

ghrelin是近年来发现的生长激素促分泌素受体(GHS-R)的内源性配体,由28个氨基酸残基组成,主

要由胃分泌。除可与GHS-R结合促进生长激素释放外,ghrelin还能发挥广泛的抗炎、抗氧化和调节免疫功能。其可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )竞争性抑制NF- $\kappa$ B的转录功能,并促进巨噬细胞向抗炎的M<sub>2</sub>表型极化,从而减轻炎症级联反应,还能下调NF- $\kappa$ B表达而抑制炎性因子产生,从而减轻急性肺功能损伤,诱导下游血红素氧合酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO1)等抗氧化酶表达,直接清除ROS,并抑制氧化应激反应,在预防和减轻脓毒症并发症方面具有良好的潜力和前景<sup>[30-31]</sup>。

### 2.4 毒素肽

天然动物、植物及海洋生物中也有大量抗炎和免疫调节活性肽,包括阳离子肽、毒素肽等。Osmin是一种从独居蜂毒液中分离出的17个氨基酸组成的AMP。在耐药肺炎克雷伯菌感染诱导的脓毒症小鼠模型中,其凭借两亲性结构与耐药肺炎克雷伯菌细胞膜磷脂双分子层发生静电相互作用,导致细菌胞内物质外泄而直接杀灭致病菌,从源头减少内毒素释放;并通过靶向抑制免疫细胞表面TLR4/CD14受体复合物形成,阻断内毒素介导的下游NF- $\kappa$ B与促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路被激活,抑制I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化降解及p38、胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)激酶磷酸化,进而减少 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子在肺、肝、脾、肾等脏器的转录与分泌,同时减轻炎性反应介导的组织水肿、实质细胞损伤及病理形态异常<sup>[32]</sup>。此外,陆一鸣团队利用分子展示技术构建了青环海蛇的毒腺噬菌体展示文库,以人肿瘤坏死因子I型受体(TNFR1)为靶标,筛选出一种由22个氨基酸组成的抗炎活性肽Hydrostatin-SN1,其能结合TNF/TNFR1,并拮抗TNF-TNFR1的相互作用,对LPS诱导的肺功能损伤与急性休克动物模型的抗炎治疗效果显著<sup>[33-34]</sup>。

### 2.5 胸腺肽 $\alpha_1$ (T $\alpha_1$ )

T $\alpha_1$ 是从胸腺素组分5(TF-5)中分离、纯化出的一种由28个氨基酸组成的多肽,其作为一种胸腺激素类的免疫调节剂,在激活和调节免疫系统功能方面发挥着重要作用。T $\alpha_1$ 可激活外周血单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DC)等先天免疫系统的效应细胞,并激活补体受体介导的吞噬作用。T $\alpha_1$ 可与DC细胞表面的特异性受体结合,激活PI3K/Akt与MAPK信号通路,直接上调DC细胞表面TLR2和TLR9的表达,增强DC对病原体相关分子模式(PAMPs)的识别能力,并通过促进转录因子激活蛋白-1(AP-1)与STAT3的磷酸化,驱动CD40、CD80等共刺激分子及主要组织相容性复合体(MHC)-I类、II类分子的表达上调,进一步增强DC分化和活化<sup>[35]</sup>。T $\alpha_1$ 能提高机体的适应性免疫功能,具

有调节T淋巴细胞发育、分化和成熟的作用,并增强T细胞应答,改善细胞毒性T细胞和自然杀伤(NK)细胞的响应,修复受损的T细胞。

Li等<sup>[36]</sup>研究发现,  $T\alpha_1$  治疗脓毒症可提高患者的28 d存活率,缩短患者的机械通气和重症监护室(ICU)停留时间。Gui等<sup>[37]</sup>和Wu等<sup>[38]</sup>研究发现,  $T\alpha_1$  可减弱炎症因子释放,上调淋巴细胞计数和单核细胞人类白细胞抗原DR(mHLA - DR)的表达。Wang等<sup>[39]</sup>研究发现,仅在淋巴细胞计数低于  $0.5 \times 10^9/L$  的患者中,  $T\alpha_1$  可降低其28 d全因死亡率。分析原因,脓毒症早期持续的淋巴细胞减少可能与预后不良有关,且T细胞功能的减弱会加重淋巴细胞数量的降低,故淋巴细胞减少的脓毒症患者更可能受益于  $T\alpha_1$  治疗。由于脓毒症存在过度炎症反应与免疫抑制的免疫反应失调,近年来许多临床试验将免疫增强剂  $T\alpha_1$  联合抗炎药乌司他丁,旨在通过调节免疫平衡紊乱来降低脓毒症的死亡率。我国开展的首个测试  $T\alpha_1$  联合乌司他丁用药疗效的多中心、随机、对照试验结果显示,联合治疗可降低严重脓毒症患者28 d和90 d内的死亡率,并上调mHLA - DR表达,表明免疫疗法结合抗炎疗法可能有利于改善脓毒症患者的预后<sup>[40]</sup>。可见,  $T\alpha_1$  是一种较有前景的治疗脓毒症的替代药物,单用或与抗炎药物联用的治疗策略在降低脓毒症患者死亡率、上调HLA - DR表达、逆转持续性淋巴细胞减少症方面具有一定作用。

### 3 结语

天然生物活性多肽资源丰富,目前主要通过固相合成(30个氨基酸以下的短肽)与基因工程重组表达(30~50个氨基酸的中、长多肽)进行规模化生产,原料易得、制备简便,且多肽类药物具有生物活性强、靶点特异性高、用药剂量小、毒副作用低、疗效显著等优点,是近年来新药研发的热点,但距离临床大规模应用仍面临以下四点挑战。1)稳定性与药代动力学劣势。多肽分子易被体内蛋白酶(如胰蛋白酶、弹性蛋白酶)降解,导致体内半衰期短,且其亲水性强、分子量较大,使其口服生物利用度极低,限制其非注射剂型的开发。此外,部分多肽在体内易发生聚集,不仅降低药效,还可能引发免疫反应或组织毒性。2)药效与安全性不确定。AMP多需要较高的有效浓度才能发挥杀菌作用,可能导致细胞毒性;部分多肽存在潜在免疫原性,尤其当相对分子质量大于3 000或含有非人体同源序列时,可能诱导抗体产生,影响疗效,并增加不良反应风险。同时,针对脓毒症的多肽类药物需精准调控炎症风暴与免疫抑制平衡,避免过度抗炎而导致免疫功能低下,或免疫增强加剧炎症反应。3)给药方式与依从性限制。多数多肽类药物依赖注射方式给药,慢性疾病长期治疗患者

的依从性差;口服制剂面临胃肠道酶解与吸收障碍,局部给药制剂的靶向性与缓释效果有待提升。4)规模化生产成本高。长链多肽的固相合成存在收率低、纯度控制难等问题,导致生产成本居高不下;基因工程重组表达的多肽可能存在折叠错误、修饰不均一等问题,影响产品质量的稳定性。同时,多肽类药物的储存与运输需严格控制温度,增加临床应用的便捷性成本。

未来需以多学科技术融合为核心,如随着药物化学和蛋白质工程方法的进步,可运用环化、N/C端封闭、聚乙二醇和聚唾液酸修饰,D型氨基酸、非天然氨基酸和化学修饰氨基酸替代,以及融合蛋白、支架蛋白等多种技术增强多肽的稳定性,延长体内半衰期,改善多肽分子的药效动力学和药代动力学特性,还可深化多肽抗感染与调节免疫双重机制研究,并拓展至特殊人群与难治性感染场景,推进多肽与抗菌药物联合治疗方案的临床验证,同时优化合成工艺,开发长效制剂,并利用合成生物学降低成本。因此,多肽类药物的研发中,需更多的高通量先导肽筛选、构-效优化与候选肽临床前及临床研究工作来发现和确证成药性高的多肽类新药,用于耐药菌感染和脓毒症的治疗。

### 参考文献

- [1] Mousavi Maleki M S, Sardari S, Ghandehari Alavijeh A, et al. Recent Patents and FDA - Approved Drugs Based on Antiviral Peptides and Other Peptide - Related Antivirals [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2023, 29(1):5.
- [2] Guha S, Ferrie R P, Ghimire J, et al. Applications and evolution of melittin, the quintessential membrane active peptide [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114769.
- [3] Wang S C, Fan L M, Pan H Y, et al. Antimicrobial peptides from marine animals: Sources, structures, mechanisms and the potential for drug development [J]. *Front Mar Sci*, 2023, 9: 1112595.
- [4] Dürr U H, Sudheendra U S, Ramamoorthy A. LL - 37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides [J]. *Biochem Biophys Acta*, 2006, 1758(9): 1408 - 1425.
- [5] Song D G, Zong X, Zhang H W, et al. Antimicrobial peptide Cathelicidin - BF prevents intestinal barrier dysfunction in a mouse model of endotoxemia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 141 - 147.
- [6] Li S A, Xiang Y, Wang Y J, et al. Naturally occurring antimicrobial peptide OH - CATH30 selectively regulates the innate immune response to protect against sepsis [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(22): 9136 - 9145.
- [7] Pan H Y, Ye R W, Han S, et al. Discovery of a novel sea snake antimicrobial peptide Hydrostatin - AMP3 with dual - mechanism against multidrug - resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2025, 293: 117696.

- [8] Wang S C, Fan L M, Pan H Y, et al. Identification and Characterization of a Novel Cathelicidin from *Hydrophis cyanocinctus* with Antimicrobial and Anti - Inflammatory Activity [J]. *Molecules*, 2023, 28(5):2082.
- [9] Liu J W, Li A, Li Y Y, et al. Identification and Characterization of a Novel GAPDH - Derived Antimicrobial Peptide From Jellyfish[J]. *J Pept Sci*, 2025, 31(4):e70011.
- [10] Wang X J, Xu X L, Zhang S J, et al. TPGS - based and S - thanatin functionalized nanorods for overcoming drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3731.
- [11] Dijksteel G S, Ulrich M M W, Middelkoop E, et al. Review: Lessons Learned From Clinical Trials Using Antimicrobial Peptides (AMPs)[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:616979.
- [12] Wei Y T, Wu J, Chen Y X, et al. Efficacy and Safety of PL - 5 (Peceleganan) Spray for Wound Infections: A Phase II b Randomized Clinical Trial[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(1):43 - 49.
- [13] Mercer D K, O'Neil D A. Innate Inspiration: Antifungal Peptides and Other Immunotherapeutics From the Host Immune Response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2177.
- [14] Schroeder B O, Wu Z H, Nuding S, et al. Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human beta - defensin 1[J]. *Nature*, 2011, 469(7330):419 - 423.
- [15] Inthanachai T, Thammahong A, Edwards S W, et al. The Inhibitory Effect of Human Beta - Defensin - 3 on *Candida Glabrata* Isolated from Patients with Candidiasis [J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(1):80 - 91.
- [16] Buda De Cesare G, Cristy S A, Garsin D A, et al. Antimicrobial Peptides: a New Frontier in Antifungal Therapy [J]. *mBio*, 2020, 11(6):e02123 - 20.
- [17] Martínez - Culebras P V, Gandía M, Garrigues S, et al. Antifungal Peptides and Proteins to Control Toxigenic Fungi and Mycotoxin Biosynthesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13261.
- [18] Memariani H, Memariani M, Moravvej H, et al. Melittin: a venom - derived peptide with promising anti - viral properties[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(1):5 - 17.
- [19] Outlaw V K, Bovier F T, Mears M C, et al. Inhibition of Coronavirus Entry *In Vitro* and *Ex vivo* by a Lipid - Conjugated Peptide Derived from the SARS - CoV - 2 Spike Glycoprotein HRC Domain[J]. *mBio*, 2020, 11(5):e01935 - 20.
- [20] De Vries R D, Schmitz K S, Bovier F T, et al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct - contact SARS - CoV - 2 transmission in ferrets[J]. *Science*, 2021, 371(6536):1379 - 1382.
- [21] Yoo S K, Mehdi S F, Pusapati S, et al. Human Chorionic Gonadotropin and Related Peptides: Candidate Anti - Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:714177.
- [22] Mehdi S F, Pusapati S, Khenhrani R R, et al. Oxytocin and Related Peptide Hormones: Candidate Anti - Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:864007.
- [23] Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic Potential of Cathelicidin Peptide LL - 37, an Antimicrobial Agent, in a Murine Sepsis Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):5973.
- [24] Suzuki K, Murakami T, Kuwahara - Arai K, et al. Human anti - microbial cathelicidin peptide LL - 37 suppresses the LPS - induced apoptosis of endothelial cells[J]. *Int Immunol*, 2011, 23(3):185 - 193.
- [25] Tang Y, Shi Y, Gao Y F, et al. Oxytocin System Alleviates Intestinal Inflammation by Regulating Macrophages Polarization in Experimental Colitis[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(18):1977 - 1992.
- [26] Buemann B, Marazziti D, Uvnäs - Moberg K. Can Intravenous Oxytocin Infusion Counteract Hyperinflammation in COVID - 19 Infected Patients [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2021, 22(5):387 - 398.
- [27] Mehdi S F, Pusapati S, Anwar M S, et al. Glucagon - like peptide - 1: a multi - faceted anti - inflammatory agent[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1148209.
- [28] Helmstädter J, Keppeler K, Aust F, et al. GLP - 1 analog liraglutide improves vascular function in polymicrobial sepsis by reduction of oxidative stress and inflammation [J]. *Antioxid (Basel)*, 2021, 10(8):1175.
- [29] Wu A Y, Peebles R S. The GLP - 1 receptor in airway inflammation in asthma: a promising novel target [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(10):1053 - 1057.
- [30] Shao X F, Li B, Shen J, et al. Ghrelin alleviates traumatic brain injury - induced acute lung injury through pyroptosis / NF -  $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79:106175.
- [31] Jafari A, Sadeghpour S, Ghasemnejad - Berenji H, et al. Potential Antioxidative, Anti - inflammatory and Immunomodulatory Effects of Ghrelin, an Endogenous Peptide from the Stomach in SARS - CoV2 Infection [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2021, 27(3):1875 - 1883.
- [32] Jeon E, Kim M K, Park Y. Efficacy of the bee - venom antimicrobial peptide Osmin against sensitive and carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae* strains [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 63(2):107054.
- [33] Zheng Z J, Jiang H L, Huang Y, et al. Screening of an anti - inflammatory peptide from *Hydrophis cyanocinctus* and analysis of its activities and mechanism in DSS - induced acute colitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25672.
- [34] Wu G S, Wang J J, Luo P F, et al. Hydrostatin - SN1, a Sea Snake - Derived Bioactive Peptide, Reduces Inflammation in a Mouse Model of Acute Lung Injury [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:246.
- [35] Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, et al. Thymosin alpha 1: an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1112:326 - 338.
- [36] Li Y N, Zhou L X, Qiang X H, et al. Effect of continuous blood pu-