

张明慧, 陆萌萌, 陈亚丹, 等. 抗菌肽对奶牛乳腺炎的防治作用及应用前景 [J]. 畜牧与兽医, 2026, 58 (8): 133-140.

ZHANG M H, LU M M, CHEN Y D, et al. The preventive and treatment effects of antimicrobial peptides in dairy cows and their application prospects [J].

Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2026, 58 (8): 133-140.

抗菌肽对奶牛乳腺炎的防治作用及应用前景

张明慧¹, 陆萌萌¹, 陈亚丹¹, 周佳懿¹, 徐思洵¹, 赵忆如¹,
卢徐斌¹, 孙雨佳^{1,2*}, 杨章平¹

(1. 扬州大学动物科学与技术学院, 江苏 扬州 225009;

2. 扬州大学农业科技发展研究院 (国际联合实验室), 江苏 扬州 225009)

摘要: 乳腺炎是奶牛养殖业常见疾病之一, 严重影响奶牛的产奶量和乳品质量。传统抗生素疗法虽能缓解病情, 但因其耐药性加剧、药物残留等问题严重制约畜牧业可持续发展。抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMPs) 是一类具有广谱抗菌活性、低耐药风险及免疫调节功能的宿主防御肽 (host defense peptides, HDPs), 已在家禽、家畜及水产养殖中展现出良好的防控效果, 被视为替代抗生素的潜力候选。本文聚焦 AMPs 对奶牛乳房炎主要致病菌的防治作用, 针对当前的研究瓶颈, 提出通过生物工程优化、联合疗法及新型制剂开发等创新策略突破限制, 旨在为 AMPs 在奶牛乳房炎防控领域的深入研究与应提供有价值的参考。

关键词: 奶牛乳腺炎; 病原菌; 抗菌肽; 耐药性

中图分类号: S858.23

文献标志码: A

文章编号: 0529-5130(2026)08-0133-08

The preventive and treatment effects of antimicrobial peptides in dairy cows and their application prospects

ZHANG Minghui¹, LU Mengmeng¹, CHEN Yadan¹, ZHOU Jiayi¹, XU Sixun¹, ZHAO Yiru¹,
LU Xubin¹, SUN Yujia^{1,2*}, YANG Zhangping¹

(1. College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

2. Institute of Agricultural Technology Development (International Joint Laboratory), Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

Abstract: Mastitis is one of the common diseases in dairy farming, which seriously affects the milk yield and quality of dairy cows. Although traditional antibiotic therapy can alleviate the disease, the sustainable development of animal husbandry is seriously restricted due to the aggravation of drug resistance and drug residues. Antimicrobial peptides (AMPs) are a class of host defense peptides (HDPs) with broad-spectrum antibacterial activity, low risk of drug resistance and immune regulation function. Amps has shown good control effect in poultry, livestock and aquaculture, and is considered as a potential candidate for alternative antibiotics. This article focuses on the preventive and therapeutic effects of AMPs against the main pathogenic bacteria causing mastitis in dairy cows. In response to the current research challenges, it proposes innovative strategies such as bioengineering optimization, combination therapy, and development of new formulations to overcome these limitations. The aim is to provide valuable insights for further research on and application of AMPs in prevention and control of mastitis in dairy cows.

Keywords: bovine mastitis; pathogen; antimicrobial peptides; antibiotic resistance

奶业是我国畜牧业发展的主要产业, 奶牛乳腺炎是奶牛养殖中最常见且最具挑战性的疾病之一^[1]。奶牛乳腺炎是由多种因素引起的奶牛乳头或乳腺组织发生炎症反应的疾病^[2], 该病不仅严重影响患病奶

牛的产奶量和乳品质量, 还会延长妊娠时间, 影响繁殖性能, 给奶牛养殖业带来巨大的经济损失。病原微生物是引起乳腺炎的主要因素之一, 目前研究表明, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*), 无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*, GBS) 和牛支原体 (*Mycoplasma bovis*, *M. bovis*) 为牛乳腺炎的主要传染性病原体, 而大肠杆菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*) 和肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 是乳腺炎病例中最常分离出的环境性病原体^[3]。

抗生素治疗是国内外防治乳腺炎的常用方法, 在

收稿日期: 2025-08-16; 修回日期: 2026-05-29

基金项目: 江苏省重点研发项目 (BE2023329); 国家自然科学基金项目 (32402712); 扬州市科技计划项目 (YZ2025237)

第一作者: 张明慧, 女, 硕士研究生

* 通信作者: 孙雨佳, 副教授, 主要从事奶牛遗传育种与健康养殖研究, E-mail: ysunshine30@outlook.com。

临床上展现出显著效果。然而，与抗菌肽（antibacterial peptides, AMPs）相比该方法存在较大的缺陷，如单一抗生素因抗菌谱有限需联合用药，长期使用易引起细菌耐药性，使抗生素失效等^[4]。此外，如图 1 所示，抗生素在奶牛体内的残留可能通过乳或肉制品进入人类食物链，引发过敏反应、肠道菌

群紊乱甚至耐药基因传播等公共卫生风险^[5]。据报道，在中国从牛乳腺炎中分离出超过 80% 的 *S. aureus* 对青霉素和氨苄西林耐药，50% 的 *S. aureus* 对红霉素、氨基糖苷类和四环素耐药^[6]。因此，抗生素替代药物的研发迫在眉睫。

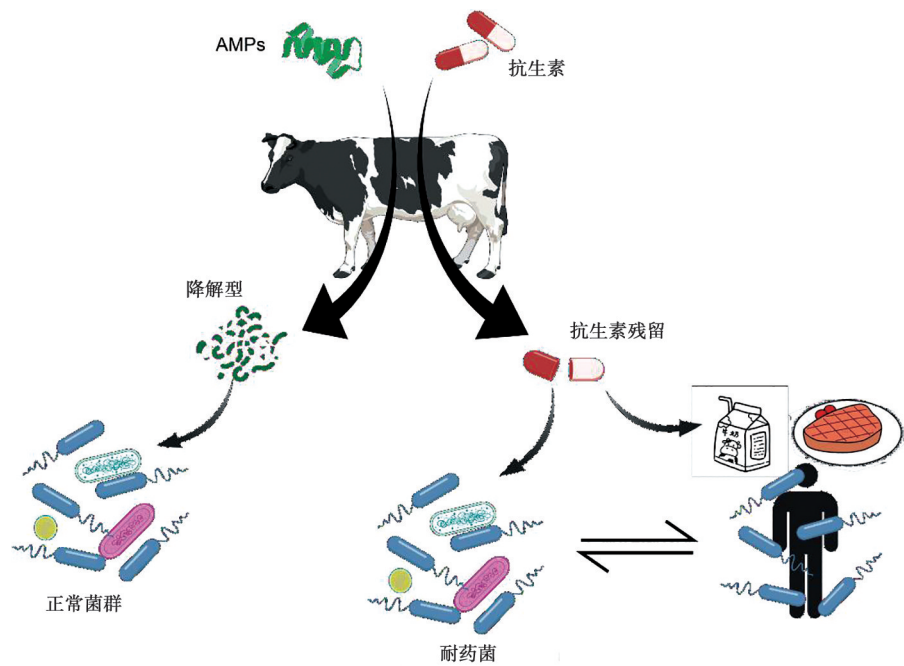


图 1 抗菌肽与抗生素的效果对比

AMPs 又名抗微生物肽，是生物机体天然免疫系统的重要组成部分，是一类在自然界生物中广泛存在的，分子组成通常小于 100 个氨基酸，具有抗细菌、抗真菌等多种生物学活性小分子多肽的统称^[7-8]。与传统抗生素相比，AMPs 凭借其独特的抗菌机制、广谱抗菌特性及低耐药风险，已成为抗感染领域的研究热点^[9]。研究表明，AMPs 不仅能有效抑制耐药菌增殖，还可通过调节宿主免疫反应增强抗菌效果，在对抗奶牛乳腺炎病原体（如 *S. aureus* 和 GBS）方面展现出显著优势^[10]。本文从天然来源（动物、植物、微生物）及人工合成 AMPs 两个维度系统综述 AMPs 在奶牛乳腺炎防治中的研究进展，解析其作用机制，评述当前研究的技术瓶颈，并展望生物工程优化、纳米递送系统开发等未来发展方向。

1 AMPs 的分类与特性

AMPs 是由 12~100 个氨基酸残基组成的两亲性带正电荷（净电荷为+2~+9）的短肽，疏水和亲水部分在分子表面形成不同的区域^[11-12]。AMPs 按其结构特征可以表述为以下 6 类：α 螺旋肽，如蛙皮素-2；β 折叠肽，如人 α-防御素-6；延伸肽，如吡啶杀

菌肽；α 螺旋肽-β 折叠混合肽，如 Termicin；α 螺旋-延伸混合肽，如猪乳铁蛋白；β 折叠-延伸混合肽，如 Thanatin^[13]。AMPs 不仅有广谱且高效的抗菌活性，还有不易引起耐药性的膜作用机制，因此被认为是最有希望的抗生素替代者^[14]。目前在 AMPs 数据库（antimicrobial peptide database, APD）中共收录了 4 367 种 AMPs（<http://aps.unmc.edu/home>，访问于 2025 年 2 月，表 1 和表 2）。下文综合梳理了不同来源 AMPs 在抗奶牛乳腺炎病原菌研究中的诸多发现。

1.1 动物来源的 AMPs

昆虫、哺乳动物、水生生物、两栖类等多种动物中均存在 AMPs^[15]。研究人员已成功从牛乳以及羊乳中分离出了 AMPs^[16]。如乳铁蛋白是一种广泛存在于动物的乳汁、唾液和器官黏膜表面的铁结合糖蛋白，和转铁蛋白相比具有强大的铁结合能力，可通过阻止病原菌接触铁离子而抑制生物膜的形成^[17]。β-防御素是一类具有广谱抗菌活性的 AMPs，属于宿主防御肽（host defense peptides, HDPs）家族，它们在多种生物的黏膜组织、免疫细胞以及乳汁中广泛存在，是先天免疫系统的重要组成部分。β-防御素主要通过

破坏细菌生物膜结构对奶牛乳腺炎的主要病原体（如 *S. aureus*、*E. coli* 和 GBS 等）具有较高杀菌活性，被广泛认为是除 Toll 样受体外的另一抗奶牛乳腺炎因子^[18]。Neumann 等^[19]发现 β -防御素-4 在健康奶牛、亚临床乳腺炎、急性临床乳腺炎奶牛的牛奶和血液中的含量各不相同且和乳腺炎具有相关性，因此可将 β -防御素-4 作为乳腺炎奶牛的内源性标志物来区别奶牛的临床和亚临床乳腺炎，避免患有亚临床乳腺炎的奶牛仅仅因为体细胞计数过高而用抗生素进行不必要的治疗。

表 1 AMPs 的类型和数量

类型	数量/种	类型	数量/种
抗病毒肽	252	抗氧化肽	34
抗真菌肽	1 548	蛋白酶抑制肽	44
抗念珠菌肽	932	表面固定化肽	9
抗生物膜肽	163	抗 MRSA 肽	582
抗寄生虫肽	349	抗毒素肽	17
杀虫肽	45	离子通道抑制剂	12
杀精肽	17	抗炎肽	84
抗 HIV 肽	137	抗糖尿病肽	22
双链肽	13	抗结核肽	15
抗肿瘤肽	317	抗内毒素肽	129
趋化肽	79	协同肽	8
伤口愈合肽	34		

注：本次检索 APD 数据库收录 AMPs 共 4 367 条；表中为不同生物功能的细分 AMPs 亚型，单条多肽可具备多种活性，各亚型统计数值存在交叉重叠。

表 2 不同来源的 AMPs

来源	数量/种
动物	2 580
植物	268
细菌	410
真菌	29
原生生物	8
古细菌	5
预测肽	231
合成肽	1 299

1.2 植物来源的 AMPs

植物 AMPs 中因为富含半胱氨酸（cysteine，Cys）通常被称为半胱氨酸富集多肽（cystine-rich peptides，CRPs）。研究表明在植物中，CRPs 可以在内部形成多个二硫键，使 AMPs 的结构更稳定以增加其对化学和蛋白水解降解的抵抗力^[20]。富含 Cys 的

植物 AMPs 家族通常包含硫蛋白、防御素、橡胶蛋白样肽（hevein-like peptides）、打结素型肽（knottin-type peptides）、 α -发夹肽（ α -hairpinin）家族、脂质转移蛋白和蛇毒素肽（snakins）等^[21]。辣椒中的 γ -硫氨酸和拟南芥硫氨酸 Thi2.1 通过诱导抗炎分子的产生，调节牛乳腺上皮细胞的先天免疫反应，抑制 *S. aureus* 进入乳腺上皮细胞的能力，同时诱导 Toll 样受体 2 来降低炎症反应^[22]。植物来源的 AMPs 因其富含 Cys 而形成的稳定结构和丰富的功能，在奶牛乳腺炎的防治中展现出巨大潜力。

1.3 微生物来源的 AMPs

细菌衍生的 AMPs 被称为细菌素，由 20~60 个氨基酸组成^[23]。自然界中普遍存在来源于细菌的 AMPs，目前根据 AMPs 数据库（<http://aps.unmc.edu/home>，访问于 2025 年 2 月）统计，410 种 AMPs 来源于细菌，5 种来自古细菌，8 种来自原生生物，29 种来自真菌。研究表明，来源于海洋真菌的 AMPs 可以用作抗癌剂^[13]。此外，细菌素对从临床奶牛乳腺炎中分离出的菌株具有抗菌活性，这表明其有望作为一种抗生素替代品应用于动物生产领域^[24]。乳酸链球菌素是一种由乳酸链球菌产生的细菌素。在一项针对从奶牛乳腺炎中分离出的耐药葡萄球菌的研究中，研究人员发现乳酸链球菌素在体外展现出显著的杀菌活性^[10]。Belguesmia 等^[25]发现副干酪乳杆菌 CNCMI-5369 产生的 5 种 II 类细菌素具有抗革兰阴性菌的活性，并证实每种 II 类细菌素的异源表达和活性。此外，*S. aureus* 也可以产生细菌素，如 *S. aureus* 4181 产生的 AMPs 可以破坏细菌膜，对链球菌等一些细菌有抗菌作用^[26]。已有研究表明，细菌素与常规抗生素协同作用可降低不良副作用并减少耐药菌株的产生，研究人员已提议将细菌素和抗生素的组合作为家畜的新型治疗选择^[27]。

1.4 人工合成的 AMPs

天然的 AMPs 不稳定，半衰期短，提取困难，难以大量生产，因此修饰和合成长效 AMPs 及其类似物是必要的。图根辛 A/膨胀素 A（Turgencin A）是一种从北极海鞘中分离出的 AMPs，由 Dong 等^[28]通过基因工程以毕赤酵母为载体，生产出重组 Turgencin A，其在稳定性、抗菌和抗病毒方面都表现良好，为 Turgencin A 的工业化生产提供理论基础。Wang 等^[14]设计合成了具有 DNA 切割活性的抗菌肽 Cu-GGH-AMP，经过研究验证其有广谱抗菌特性。Yang 等^[29]证明由大肠杆菌素 Ia 和抗孔蛋白 A 抗体模拟物组成的新型工程杀菌肽信息素杀菌素-NM/费洛蒙菌素-NM（Pheromonicin-NM）和头孢噻呋相比更适合用作大肠杆菌乳腺炎的抗菌剂。这些研究结果表明，人

工合成的 AMPs 及其类似物不仅能够克服天然 AMPs 的生产应用瓶颈，还通过优化结构和功能，展现出更优异的抗菌性能和应用潜力，为未来开发新型抗菌药物提供坚实的基础和广阔的前景。

2 AMPs 的生物学作用机制

2.1 抗菌作用

细菌感染是引起奶牛乳腺炎的主要原因^[10]。AMPs 有很多抗菌机制，可以分为膜损伤机制（也称为生物膜渗透机制）和非膜损伤机制两种（图 2）。革兰阳性菌细胞壁上的磷壁酸以及革兰阴性细菌外膜

中的脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）使细菌带负电荷，带正电荷的 AMPs 和带负电荷的细菌通过静电相互作用结合，而疏水性和整体两亲性使其与带负电荷的细菌细胞膜相互作用并插入到细菌细胞膜中，破坏细胞膜导致细胞内容物流出，最终导致细菌死亡^[30]。研究人员普遍认为的膜损伤机制有桶壁型、环形孔、地毯型、类洗涤剂模型。另一些 AMPs（如 P7、毒液肽、两栖动物肽和蜂毒肽等）可以在不破坏膜结构的条件下进入细胞膜，与细胞内的生物活性分子相结合，破坏细菌内部核酸分子、ATP 合酶、蛋白质的生物合成过程，发挥抗菌作用^[31-32]。

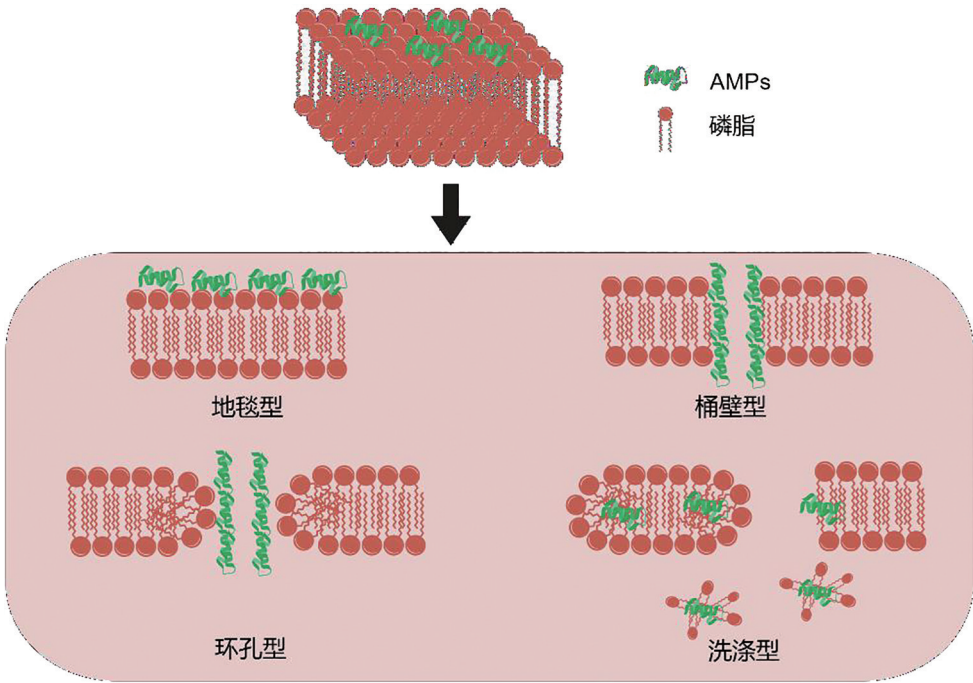


图 2 AMPs 的抗菌机制模型

2.2 抗病毒作用

虽然细菌是奶牛乳腺炎的主要病原体，但病毒微生物也可导致或加重乳腺炎的发生^[33]。具有抗病毒能力的 AMPs 被称为抗病毒肽（antiviral peptide, AVP）。AVP 具有多种作用机制：一种是 AVP 将自身结合到病毒包膜中，造成膜不稳定以消除病毒，并防止病毒感染宿主细胞（例如，杀吡啶菌素和人 α -防御素 1）^[34]。另一种是靶向吸附病毒的 AVP，其作用机制是 AVP 与靶细胞上的病毒受体结合，以防止病毒附着在宿主受体上^[35]。例如，防御元件与单纯疱疹病毒（HSV）糖蛋白相互作用，以防止病毒附着在宿主受体上^[36]。此外，还有靶向细胞内成分的 AMPs。Melitin 和 Cercopin A 是昆虫来源的 AMPs，通过干扰病毒转录表现出抗人类免疫缺陷病毒 1 型（HIV-1）活性^[37]。

2.3 抗炎作用

AMPs 除了抗菌抗病毒活性外，还具有抗炎、免疫调节和其他活性^[38]。AMPs 的抗炎作用机制可分两种：一种是防止炎症诱导剂和受体结合，另一种是调节炎症相关信号通路和转录因子的表达。LPS 是 *E. coli* 的主要致病因子之一，LPS 与 Toll 样受体 4（TLR4）的结合由脂多糖结合蛋白（lipopolysaccharide binding protein, LBP）和分化簇 14（CD14）共同发挥作用，LPS 释放后，先与 LBP 形成 LPS-LBP 复合物^[39-40]，该复合物向巨噬细胞上 CD14 的受体移动，最后 LPS 与 CD14 结合^[41]，而 LPS-LBP 复合物解聚。有研究表明，AMPs 可以介导 LPS 和 LBP 的结合，竞争性抑制 LPS 和 CD14 的结合，从而抑制免疫因子的释放^[42-43]。AMPs 抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 和 MAPK 通路，显示出显著的抗菌活性^[44]。AMPs

还可以调节炎症细胞,促进它们在局部炎症中发挥抗炎的作用^[45-46]。

3 AMPs 在奶牛乳腺炎防治中的应用研究

3.1 AMPs 对奶牛乳腺炎常见病原菌的抑制作用

奶牛乳腺致病性病原菌分为环境性和传染性病原菌^[47],其中 *S. aureus*、*E. coli*、KP 和 GBS 是与乳腺炎最相关的病原体^[48-50]。大量研究表明,AMPs 对奶牛乳腺炎常见病原菌具有显著的抑制作用。Pm11AMPs 对 SCM1249 型 *E. coli* 菌株、SCM1282 型 KP 菌株、*S. aureus* CM967 菌株、GBS SCM1084 型菌株和乌氏链球菌菌株 SCM1310 展现显著的抗菌活性^[51]。此外,牛奶中还含有多种天然 AMPs,乳铁蛋白通过与铁结合对多种细菌表现出抑菌杀菌活性^[52]。 β -乳球蛋白被胰蛋白酶消化后产生 4 个肽片段,对革兰阳性菌有良好的抗菌活性^[53]。乳酸链球菌素是一种由乳酸菌乳球菌产生的小分子 AMPs,其对革兰阳性菌和革兰阴性菌都表现出抑制作用,研究表明,乳酸链球菌素组和抗生素组在细菌学和临床治愈率方面没有差异^[54]。乳酸链球菌素可以成功地用于哺乳期临床型和亚临床型乳腺炎的治疗^[55-56]。Moreira 等^[57]评估了林龙肽 (Lyn) -1、Lyn-2、牛链球菌素 (Bovicin) HC5、AMP 660 和 AMP1043 共 5 种 AMPs 和乙二胺四乙酸二钠 (EDTA) 和月桂酸单甘油酯 (GML) 对 35 种引起乳腺炎的病原体的疗效。结果表明,Lyn-1 和 EDTA 表现出最高的广谱抗菌活性,分级抑菌浓度指数 (FICI) 值为 0.1~0.5,表明二者之间具有协同作用。Lyn-1 和 EDTA 联合使用表现出对抗传染性和环境性乳腺炎病原体和治疗乳房炎方面的治疗潜力。一项关于奶牛乳腺炎的研究中,评估了 14 种动物源 AMPs 及 2 种细菌素对奶牛乳腺炎相关菌株 (标准菌株及临床分离株) 的抗菌活性及稳定性,结果显示小棕蝠抗菌肽 (ML-CATH) 表现出最强的杀菌活性和环境稳定性,此外,研究人员从猪髓样抗菌肽 36 (PMAP-36)、鹌鹑抗菌肽 3 (cc-CATH3)、ML-CATH 和变色叶口蝠抗菌肽 (PD-CATH) 的序列中发现一个对细菌表现出强大广谱抗菌活性的独特基序 “Nonpolar ($n \geq 3$) - Polar ($n \geq 1$) - Nonpolar ($n \geq 3$) ”^[58]。

3.2 AMPs 在奶牛乳腺炎治疗中的应用效果

最近有关 AMPs 的研究表明,AMPs 在畜禽、水产养殖和兽医治疗等方面均具有良好的应用效果,不仅可以提高动物的生长性能,还可改善畜禽肠道的菌群结构,提高免疫力和抗氧化能力等^[59]。AMPs 用于奶牛饲料添加剂可提高奶牛的生产性能,有研究表明在饲料中添加 AMPs 可以提高产奶量,显著降低体细

胞数,改善牛乳品质量^[60]。有研究提出 AMPs 的分泌受激素影响,雌激素会增加 β -防御素的产生,而黄体酮则抑制其分泌^[61],这一发现有助于开发 “激素-AMPs” 新型乳腺炎防治方法。

此外,基因编辑技术的广泛应用也进一步推动了 AMPs 在奶牛乳腺炎治疗中的研究。通过基因编辑将 AMPs 基因导入奶牛乳腺上皮细胞,使其在乳腺组织中稳定表达,从而增强奶牛自身的抗病能力。例如,利用锌指核酸酶技术将人溶菌酶基因靶向整合到奶牛 β -酪蛋白基因座,生产出的转基因奶牛乳汁中可分泌溶菌酶 (lysozyme, LYZ),显著提高奶牛乳腺组织对金黄色葡萄球菌等病原菌的天然抵抗力^[62]。Feng 等^[63]将筛选的先天性炎症调控序列 (inflammatory regulatory sequence, IRS) 定向整合到 LYZ 基因的启动子区,使奶山羊在乳房炎发生时过表达 LYZ,表现出强大的抗乳腺炎能力。这些研究表明,AMPs 有望成为治疗奶牛乳腺炎的新型非抗生素制剂,为解决抗生素滥用及耐药性问题提供了新的思路。

4 AMPs 应用的挑战与展望

虽然已有研究表明 AMPs 在奶牛乳腺炎防治方面展现出巨大潜力,但是目前开发和利用的大多数抗菌肽是从动物、植物和微生物中提取的天然化合物,这些化合物生产成本高,生物活性低,乳腺组织穿透性差,并可能引起溶血和细胞毒性副产物,所以 AMPs 在实际应用中仍面临一些挑战。未来随着分子生物学技术的持续创新,AMPs 的生产成本有望进一步降低,其在奶牛乳腺炎防治领域的应用也将更加广泛。相关研究表明,AMPs 的抗菌效果与疏水性相关,疏水性越高,抗菌效果越强,对应的细胞毒性也越大,经研究人员修饰的 AMPs 实现了高抗菌性和低细胞毒性的平衡^[64]。结构决定功能和理化性质,未来研究可以通过生物工程技术对 AMPs 的结构进行优化,例如通过环化设计和氨基酸修饰,增强其对奶牛乳腺主要病原体的靶向杀伤力,同时降低对乳腺组织的细胞毒性。

此外,研究开发低毒的 AMPs-纳米复合制剂有望实现 AMPs 在乳腺内的缓释、靶向递送和病灶富集,从而提升治疗效果^[65-66]。深入开发动物体内可与 AMPs 发挥协同作用的某些阳离子蛋白^[67],将有望提高 AMPs 的疗效。联合应用 AMPs 与其他抗生素或免疫调节剂,实现协同增效,可以为临床治疗提供 “肽-药组合” 的新方案,提高治疗效果并减少抗生素的使用^[68]。开发 AMPs 新型制剂,如可降解生物膜贴片或乳腺灌注剂,可在乳腺内形成生物膜屏障,预防感染;或在饲料中添加重组 AMPs,以提高奶牛

自身的免疫力,降低乳腺炎发病率。此外,深入研究AMPs的作用机制和免疫调节功能,将为开发新型的AMPs制剂和治疗策略提供坚实的理论依据。AMPs应用前景及创新策略见图3。

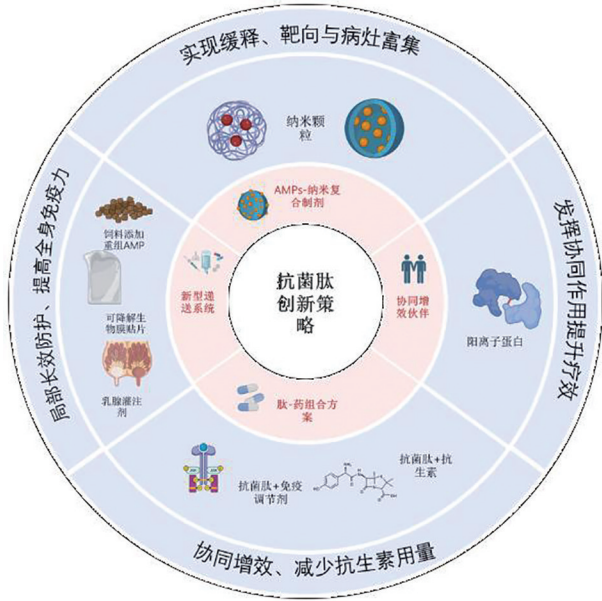


图3 AMPs应用前景及创新策略

5 总结

奶牛乳腺炎是全球奶业面临的重大挑战,由于耐药性和药物残留问题以及2019年我国农业农村部颁布的禁抗政策,传统抗生素已处于劣势地位。而AMPs凭借其多维优势,为奶牛乳腺炎防治提供了从“治标”到“治本”的发展机遇,为奶牛乳腺炎的绿色防控提供了突破性解决方案。尽管AMPs在实际应用中仍面临一些挑战,但随着分子生物学技术的不断创新,其生产成本有望进一步降低,应用也将更加广泛。未来的研究应继续深入探索AMPs的作用机制,优化生产技术和应用策略,推动其在奶牛乳腺炎防治中的广泛应用,最终实现奶业可持续发展与公共健康的双赢。

参考文献:

- [1] 庄翠翠, 韩博. 大肠杆菌感染奶牛乳腺上皮细胞和小鼠乳腺组织致其线粒体损伤的机制研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55 (2): 822-833.
- [2] 高爽, 童津津, 姚华, 等. 抗菌肽在奶牛乳腺炎防治中的研究进展 [J]. 动物营养学报, 2023, 35 (9): 5485-5495.
- [3] RIFATBEGOVIĆ M, NICHOLAS R A J, MUTEVELIĆ T, et al. Pathogens associated with bovine mastitis: the experience of Bosnia and Herzegovina [J]. Vet Sci, 2024, 11 (2): 63.

- [4] RAINARD P, FOUCRAS G, FITZGERALD J R, et al. Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control [J]. Transbound Emerg Dis, 2018, 65 (S1): 149-165.
- [5] 卢智奇, 侯丽娥, 吴非凡, 等. 奶牛乳腺炎的影响因素及防治措施研究进展 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42 (6): 26-31.
- [6] SAEED S I, KAMARUZZAMAN N F, GAHAMANYI N, et al. Confronting the complexities of antimicrobial management for *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis: an innovative paradigm [J]. Ir Vet J, 2024, 77 (1): 4.
- [7] KANG H K, KIM C, SEO C H, et al. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review [J]. J Microbiol, 2017, 55 (1): 6452.
- [8] MANGONI M L, SHAI Y. Short native antimicrobial peptides and engineered ultrashort lipopeptides: similarities and differences in cell specificities and modes of action [J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68 (13): 2267-2280.
- [9] JI S, AN F, ZHANG T, et al. Antimicrobial peptides: an alternative to traditional antibiotics [J]. Eur J Med Chem, 2024, 265: 116072.
- [10] SHARUN K, DHAMA K, TIWARI R, et al. Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review [J]. Vet Q, 2021, 41 (1): 107-136.
- [11] JENSSEN H, HAMILL P, HANCOCK R E. Peptide antimicrobial agents [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19 (3): 491-511.
- [12] TOKE O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections [J]. Pept Sci, 2005, 80 (6): 717-735.
- [13] CHEN N, JIANG C. Antimicrobial peptides: structure, mechanism, and modification [J]. Eur J Med Chem, 2023, 255: 115377.
- [14] WANG W, LI P, HUANG Q, et al. Functionalized antibacterial peptide with DNA cleavage activity for enhanced bacterial disinfection [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 228: 113412.
- [15] WU R, PATOCKA J, NEPOVIMOVA E, et al. Marine invertebrate peptides: antimicrobial peptides [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 785085.
- [16] SAH B N P, VASILJEVIC T, MCKECHNIE S, et al. Antioxidative and antibacterial peptides derived from bovine milk proteins [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58 (5): 726-740.
- [17] EKER F, DUMAN H, ERTÜRK M, et al. The potential of lactoferrin as antiviral and immune-modulating agent in viral infectious diseases [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1402135.
- [18] GURAO A, KASHYAP S K, SINGH R. β -defensins: an innate defense for bovine mastitis [J]. Vet World, 2017, 10 (8): 990-998.
- [19] NEUMANN S, SIEGERT S, FISCHER A. β -defensin-4 as an endogenous biomarker in cows with mastitis [J]. Front Vet Sci, 2023, 10: 1154386.
- [20] SHARMA P, KAUR J, SHARMA G, et al. Plant derived antimicrobial peptides: mechanism of target, isolation techniques, sources and pharmaceutical applications [J]. J Food Biochem, 2022, 46 (10): e14348.
- [21] TAM J, WANG S, WONG K, et al. Antimicrobial peptides from plants [J]. Pharmaceuticals, 2015, 8 (4): 711-757.
- [22] BÁEZ-MAGAÑA M, DÍAZ-MURILLO V, LÓPEZ-MEZA J E,

- et al. Immunomodulatory effects of thionin Thi2.1 from *Arabidopsis thaliana* on bovine mammary epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 47–54.
- [23] DESRIAC F, DEFER D, BOURGOUGNON N, et al. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic [J]. *Mar Drugs*, 2010, 8 (4): 1153–1177.
- [24] BENNETT S, BEN SAID L, LACASSE P, et al. Susceptibility to nisin, bactofencin, pediocin and reuterin of multidrug resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* and *Streptococcus uberis* causing bovine mastitis [J]. *Antibiotics*, 2021, 10 (11): 1418.
- [25] BELGUESMIA Y, BENDJEDDOU K, KEMPF I, et al. Heterologous biosynthesis of five new class II bacteriocins from *Lactobacillus paracasei* CNCM I-5369 with antagonistic activity against pathogenic *Escherichia coli* strains [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1198.
- [26] MARQUES-BASTOS S L S, COELHO M L V, DE SOUSA SANTOS I N, et al. Draft genome sequence of the producer strain of aureocin 4181, an antimicrobial peptide with antagonistic activity against multidrug-resistant staphylococci [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 23: 331–333.
- [27] CAVERA V L, ARTHUR T D, KASHTANOV D, et al. Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 (5): 494–501.
- [28] DONG C, LI M, ZHANG R, et al. The expression of antibacterial peptide turgencin a in *Pichia pastoris* and an analysis of its antibacterial activity [J]. *Molecules*, 2023, 28 (14): 5405.
- [29] YANG G, YUE Y, LI D, et al. Antibacterial and immunomodulatory effects of Pheromoncin-NM on *Escherichia coli*-challenged bovine mammary epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106569.
- [30] EBENHAN T, GHEYSENS O, KRUGER H G, et al. Antimicrobial peptides: their role as infection-selective tracers for molecular imaging [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014 (1): 867381.
- [31] 陈旋, 李莉蓉. 抗菌肽 P7 抑制大肠杆菌的非膜作用机制 [J]. *微生物学报*, 2016, 56 (11): 1737–1745.
- [32] AZIM S, MCDOWELL D, CARTAGENA A, et al. Venom peptides cathelicidin and lycotoxin cause strong inhibition of *Escherichia coli* ATP synthase [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87: 246–251.
- [33] NAKADA S, FUJIMOTO Y, KOHARA J, et al. Economic losses associated with mastitis due to bovine leukemia virus infection [J]. *J Dairy Sci*, 2023, 106 (1): 576–588.
- [34] BIN HAFEEZ A, JIANG X, BERGEN P J, et al. Antimicrobial peptides: an update on classifications and databases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11691.
- [35] TRABI M, SCHIRRA H J, CRAIK D J. Three-dimensional structure of RTD-1, a cyclic antimicrobial defensin from *Rhesus macaque* leukocytes [J]. *Biochemistry*, 2001, 40 (14): 4211–4221.
- [36] ROBINSON W E Jr, MCDUGALL B, TRAN D, et al. Anti-HIV-1 activity of indolicidin, an antimicrobial peptide from neutrophils [J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 63 (1): 94–100.
- [37] TAMAMURA H, ISHIHARA T, OTAKA A, et al. Analysis of the interaction of an anti-HIV peptide, T22 ([Tyr5, 12, Lys7] – polyphemusin II), with gp120 and CD4 by surface plasmon resonance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1298 (1): 37–44.
- [38] AGHAMOHAMMADI M, HAINE D, KELTON D F, et al. Herd-level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms [J]. *Front Vet Sci*, 2018, 5: 100.
- [39] LUO Y, SONG Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11401.
- [40] RYU J K, KIM S J, RAH S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4 – MD2 for efficient LPS recognition and transfer [J]. *Immunity*, 2017, 46 (1): 38–50.
- [41] LI L H, JU T C, HSIEH C Y, et al. A synthetic cationic antimicrobial peptide inhibits inflammatory response and the NLRP3 inflammasome by neutralizing LPS and ATP [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0182057.
- [42] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (4): 1233–1261.
- [43] PŁOCIENNIKOWSKA A, HROMADA-JUDYCKA A, BORZECKA K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72 (3): 557–581.
- [44] JANG M, KIM J, CHOI Y, et al. Antiseptic effect of ps-K18: mechanism of its antibacterial and anti-inflammatory activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4895.
- [45] KIM Y I, PARK S W, KANG I J, et al. Activin suppresses LPS-induced Toll-like receptor, cytokine and inducible nitric oxide synthase expression in normal human melanocytes by inhibiting NF- κ B and MAPK pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36 (4): 1165–1172.
- [46] LEE H Y, BAE Y S. The anti-infective peptide, innate defense-regulator peptide, stimulates neutrophil chemotaxis via a formyl peptide receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369 (2): 573–578.
- [47] CHEN X, NIYONSABA F, USHIO H, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensin (hBD) –3 and hBD-4 activate mast cells and increase skin vascular permeability [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37 (2): 434–444.
- [48] NDAHETUYE J B, PERSSON Y, NYMAN A K, et al. Aetiology and prevalence of subclinical mastitis in dairy herds in peri-urban areas of Kigali in Rwanda [J]. *Trop Anim Health Prod*, 2019, 51 (7): 2037–2044.
- [49] KLAAS I C, ZADOKS R N. An update on environmental mastitis: challenging perceptions [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2018, 65 (S1): 166–185.
- [50] ASHRAF A, IMRAN M. Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis [J]. *Anim Health Res Rev*, 2020, 21 (1): 36–49.
- [51] POPITOL K, WATARADEE S, WICHAI T, et al. Potential of PM11 antimicrobial peptide against bovine mastitis pathogens [J]. *Am J Vet Res*, 2022, 84 (1): ajvr. 22.06.0096.
- [52] SINGH A, DUCHE R T, WANDHARE A G, et al. Milk-derived antimicrobial peptides: overview, applications, and future perspectives [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2023, 15 (1):

- 44–62.
- [53] KHAN M U, PIRZADEH M, FÖRSTER C Y, et al. Role of milk-derived antibacterial peptides in modern food biotechnology: their synthesis, applications and future perspectives [J]. *Biomolecules*, 2018, 8 (4): 110.
- [54] 吕志成, 王长波, 李岩, 等. 日粮中添加多肽菌素对奶牛产奶性能的影响 [J]. *中国奶牛*, 2016 (1): 13–15.
- [55] CAO L T, WU J Q, XIE F, et al. Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows [J]. *J Dairy Sci*, 2007, 90 (8): 3980–3985.
- [56] GUAN R, WU J Q, XU W, et al. Efficacy of vaccination and nisin Z treatments to eliminate intramammary *Staphylococcus aureus* infection in lactating cows [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18 (4): 360–364.
- [57] MOREIRA A J S, DE ARAÚJO DOMINGUES K C, et al. Synergistic antimicrobial activity of lyrronne-1 and EDTA against bovine mastitis pathogens [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80 (2): 427–438.
- [58] CHO H S, KIM D, JEON H, et al. Bactericidal activities and biochemical features of 16 antimicrobial peptides against bovine mastitis causative pathogens [J]. *Vet Res*, 2024, 55 (1): 150.
- [59] 韩晋辉, 翟培, 吕文平, 等. 杂合抗菌肽 KL-21 与抗生素体外协同抗菌效果研究 [J]. *饲料工业*, 2024, 45 (12): 123–127.
- [60] EL-SAYED A, KAMEL M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era [J]. *Trop Anim Heal Prod*, 2021, 53 (2): 236.
- [61] HAN J H, KIM M S, LEE M Y, et al. Modulation of human beta-defensin-2 expression by 17beta-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells [J]. *Cytokine*, 2010, 49 (2): 209–214.
- [62] WANG S, QU Z, HUANG Q, et al. Application of gene editing technology in resistance breeding of livestock [J]. *Life*, 2022, 12 (7): 1070.
- [63] FENG R, ZHAO J, ZHANG Q, et al. Generation of anti-mastitis gene-edited dairy goats with enhancing lysozyme expression by inflammatory regulatory sequence using ISDra2-TnpB system [J]. *Adv Sci*, 2024, 11 (38): 2404408.
- [64] OROZCO R M Q, OSHIRO K G N, PINTO I B, et al. Employment of mastoparan-like peptides to prevent *Staphylococcus aureus* associated with bovine mastitis [J]. *J Bacteriol*, 2024, 206 (5): e0007124.
- [65] RANJANI S, PRIYA P S, VEERASAMI M, et al. Novel polyherbal nanocolloids to control bovine mastitis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194 (1): 246–265.
- [66] FERREIRA M, OGREN M, DIAS J N R, et al. Liposomes as antibiotic delivery systems: a promising nanotechnological strategy against antimicrobial resistance [J]. *Molecules*, 2021, 26 (7): 2047.
- [67] 夏晓萍. 兽用抗生素替代使用的策略分析 [J]. *中国禽业导刊*, 2024, 41 (2): 38–40.
- [68] MAGANA M, PUSHPANATHAN M, SANTOS A L, et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (9): e216–e230.