

· 综 述 ·

美洲大蠊多肽的药理作用研究进展

陈雅婷^{1,2}, 兰昱¹, 邓子贤², 张云晴², 武世勋², 黄亚冰^{3*}, 沈秉正^{1,2*}

1. 武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

2. 武汉大学第一临床学院, 湖北 武汉 430060

3. 武汉大学人民医院 病理科, 湖北 武汉 430060

摘要: 活性多肽是美洲大蠊中主要的药用成分, 具有广泛的药理活性。近年来, 相关领域的学者陆续发现了来源于美洲大蠊的单组分活性多肽, 如 periplanetasin-2、periplanetasin-4、美洲大蠊防御素 (PaDefensins)、periplanetasin-5、Pa-THY1、短神经肽 (sNPF)。对美洲大蠊多肽的抗微生物作用、抗肿瘤作用、促伤口愈合作用和神经调节作用进行了综述, 以期为美洲大蠊多肽类药物的筛选、结构改造以及新药开发提供参考。

关键词: 美洲大蠊; 多肽; 抗微生物; 抗肿瘤; 促伤口愈合; 神经调节

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2614-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.040

Research progress on pharmacological effects of peptides derived from *Periplaneta americana*

CHEN Ya-ting^{1,2}, LAN Yu¹, DENG Zi-xian², ZHANG Yun-qing², WU Shi-xun², HUANG Ya-bing³, SHEN Bing-zheng^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. The First Clinical College, Wuhan University, Wuhan 430060, China

3. Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Active peptides are the main medicinal components in *Periplaneta americana*, and have extensive pharmacological activity. In recent years, scholars in related fields have successively discovered single-component active peptides derived from *P. americana*, such as periplanetasin-2, periplanetasin-4, PaDefensins, periplanetasin-5, Pa-THY1, and short neuropeptide F (sNPF). This article reviews the antimicrobial effect, anti-tumor effect, wound healing promotion, and neuromodulatory effect of *P. americana* peptides, in order to provide reference for the screening, structural modification, and new drug development of *P. americana* peptide drugs.

Key words: *Periplaneta americana*; active peptides; antimicrobial effect; anti-tumor effect; wound healing promotion; neuromodulatory effect

美洲大蠊别名蟑螂, 属蜚蠊目蜚蠊科大蠊属昆虫, 在中医学中是一味重要的动物类中药, 含有丰富的氨基酸、多糖、细胞色素、各种酶类, 还含有多种矿物元素、维生素、脂肪和脂肪酸等成分。美洲大蠊中的药用成分主要有多肽、蛋白、多元醇类、

黏糖氨酸等^[1]。目前为止, 在国际权威多肽与蛋白质数据库 UniProt 中, 共收录美洲大蠊多肽、蛋白序列 1 407 条, 其中由 1~200 个氨基酸残基组成的多肽和小蛋白序列有 495 条, 占比 35.2%。

以往对美洲大蠊药理活性的研究主要集中于

收稿日期: 2023-08-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (62276191); 国家自然科学基金青年项目 (31700086)

作者简介: 陈雅婷 (1994—), 女, 硕士生, 从事多肽药物研究。E-mail: ytchen61@whu.edu.cn

*通信作者: 黄亚冰, 女, 副主任医师, 研究方向为药物病理学。E-mail: ybhuang@whu.edu.cn

沈秉正, 男, 副教授, 副主任药师, 硕士, 研究方向为多肽药物递送与临床药学。E-mail: bzshen@whu.edu.cn

提取物,主要的制备过程为:用水进行煎煮,然后用一定体积分数的乙醇去除杂质,最后进行精制,以精制物中多肽、蛋白的总量作为主要指标。药理学研究表明,美洲大蠊中提取的多肽精制物的活性广泛,具有清除自由基、改善抗氧化应激、免疫调节、抗炎、镇痛以及促细胞增殖、迁移等作用,且在细胞水平、动物水平均未发现明显的毒性^[2-4]。另外,学者在研究美洲大蠊多肽防治酒精所致小鼠急性胃溃疡时发现,给予相对分子质量 1 000~5 000 的美洲大蠊多肽可降低丙二醛、一氧化氮和诱导型一氧化氮合酶的水平,同时增强超氧化物歧化酶、内皮型一氧化氮合酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,亦能减少氧自由基和 NO 自由基含量,从而防治小鼠急性胃部溃疡^[5]。

随着中药现代化工作的推进和研究技术的不断完善和成熟,通过转录组学、蛋白组学、分子生物学、生物工程等先进的技术方法从美洲大蠊中获得了许多单组分的活性多肽,其具有成分单一、纯度高、质量可控等诸多优点,该方法也是对传统中药进行深入研究的有效手段。近年来,相关领域的学者陆续发现了来源于美洲大蠊具有抗微生物、抗肿瘤、促伤口愈合以及神经肽等单组分活性多肽,如 periplanetasin-2、periplanetasin-4、美洲大蠊防御素(PaDefensins)、periplanetasin-5、Pa-THY1、短神经肽(sNPF)。本文对美洲大蠊多肽的抗微生物、抗肿瘤、促伤口愈合和神经调节作用进行了综述,以期对美洲大蠊多肽类药物的筛选、结构改造以及新药开发提供参考。

1 抗微生物作用

1.1 抗菌

来源于美洲大蠊的多肽 periplanetasin-2 对真菌有很强的抗菌作用^[6]。periplanetasin-2 对于白念珠菌、近平滑念珠菌、白色毛孢子菌、糠秕马拉色菌、黄曲霉以及烟曲霉均具有较好的抗菌作用,最小抑菌浓度(MIC)分别为 10、5、5、5、10、10 $\mu\text{mol/L}$,同时其在浓度高达 80 $\mu\text{mol/L}$ 时,溶血作用极低,结果表明其安全性较好。抗菌机制的研究表明,periplanetasin-2 作用于白色念珠菌后,可观察到线粒体去极化和钙积累,细胞膜谷胱甘肽减少以及线粒体中产生大量活性氧(ROS)。由于线粒体功能障碍,细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中,与细胞凋亡相关的半胱天冬酶 caspase 被激活^[7-8]。因此,periplanetasin-2 通过诱导产生 ROS 和脂质过氧化使

菌体产生氧化应激。还能通过磷脂酰丝氨酸暴露和 DNA 断裂导致菌体凋亡,且具有剂量相关性。除了抗真菌活性外,periplanetasin-2 肽亦具有抗细菌作用^[9]。与目前发现的许多抗菌肽的抗菌活性主要集中于革兰阳性菌不同^[10],除了对革兰阳性菌有效之外,periplanetasin-2 对革兰阴性菌如大肠杆菌在内的多种病原细菌具有强效抗菌作用。具体而言,periplanetasin-2 抑制革兰阳性菌粪肠球菌 *E. faecium* ATCC 19434、粪肠球菌 *E. faecium* ATCC 29212、表皮葡萄球菌、变形链球菌,最小抑菌浓度(MIC)值为 2.5~5 $\mu\text{mol/L}$;抑制革兰阴性菌大肠杆菌、铜绿假单胞菌、鼠伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌的 MIC 值为 5~10 $\mu\text{mol/L}$ 。以大肠杆菌为对象,periplanetasin-2 对其抗细菌作用机制的研究表明,与大多数的抗菌肽作用于菌体的膜结构不同,periplanetasin-2 可使菌株膜去极化、DNA 断裂、类 caspase 蛋白激活和磷脂酰丝氨酸外化。但使用 ROS 清除剂进行预处理后,上述这些变化会减弱。此外,菌体凋亡还受到 SOS 反应所需成分的影响,在缺乏该反应必需蛋白 RecA 的情况下,大肠杆菌不会发生凋亡。SOS 反应是一种基因组修复机制,仅在细胞基因组受到广泛损伤时激活^[11-12]。因此,periplanetasin-2 的抗菌机制为 ROS 诱导的类凋亡,需要 RecA 蛋白来介导。

periplanetasin-4 是从美洲大蠊中提取的一种含有 13 个氨基酸残基的多肽^[13],对念珠菌属、孢子菌属、霉菌的 MIC 值在 2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 。人红细胞溶血活性和乳酸脱氢酶(LDH)释放实验表明,periplanetasin-4 在浓度为 1.3~80 $\mu\text{mol/L}$ 时,未发现明显的溶血活性和 LDH 的释放,表明该多肽的安全性较好。作用机制研究表明,periplanetasin-4 一方面可提高菌体内过氧化氢酶和总谷胱甘肽的含量,导致氧化损伤,但对 DNA 无损伤作用;另一方面可使菌株线粒体对钙离子的吸收增加。因此,其诱导的菌株死亡与过氧化氢自由基的产生和液泡的紊乱(如通透性增加和碱化)有关。在钙离子从液泡向线粒体移动的同时,相关细胞器的固有功能也受到了损害^[14-16]。总之,periplanetasin-4 在干扰、破坏线粒体等细胞器功能的同时,还刺激了超氧化物信号,导致了氧化损伤。Lee 等^[17]研究了 periplanetasin-4 及其类似物的抗细菌作用,结果表明野生型天然序列对革兰阳性菌,如肠球菌属、葡萄球菌属和链球菌属均具有显著的抑制作用, MIC

值为 2.5 $\mu\text{mol/L}$ ；对革兰阳性菌，如肠杆菌属、假单胞菌属、沙门氏菌属亦具有较好的抑制作用，MIC 值为 2.5~5 $\mu\text{mol/L}$ 。通过对天然序列第 3 位组氨酸 H，第 8 位酪氨酸 Y 和第 9 位半胱氨酸 C 均逐一全部替换为强碱性氨基酸精氨酸 R，得到了 3 个 periplanetasin-4 的类似物，3 个类似物对革兰阳性菌和革兰阴性菌的活性均低于 periplanetasin-4。这些类似物抗革兰阳性菌、革兰阴性菌的活性均低于 periplanetasin-4。膜电位测定和膜渗透性变化的研究以及膜流动性试验表明，与 periplanetasin-4 相比，3 个类似物对膜完整性的破坏较小。用类似物处理人工膜的研究中，大于钙黄蛋白标记右旋糖酐 (FD4，相对分子质量 4 000) 的分子很难通过。因此，在形成静电相互作用之前，与质膜的疏水相互作用的减弱，导致改造后的多肽在膜上的积累减少，从而导致类似物的抗菌活性减弱。

1.2 抗病毒

由于缺乏适应性免疫系统，美洲大蠊只能依靠先天性免疫机制来对抗病原体感染。美洲大蠊通过调节抗菌肽 (AMP) 基因的表达来完成抗病原微生物反应。除了上述线性的抗微生物短肽，还有一类 AMP 因富含半胱氨酸，也被称为宿主防御肽 (防御素)。昆虫防御素一般为相对分子质量 4 000~6 000 的阳离子 AMP 家族，大多含有 6 个半胱氨酸残基，除了抗细菌、真菌外，部分防御素亦具有抗病毒作用^[20-22]。Li 等^[23]研究表明，美洲大蠊基因组编码多个抗菌肽基因，基于这些数据，该研究团队预测了 5 种新的 PaDefensin，并通过生物信息学方法分析了它们的结构和理化性质，推测 PaDefensin 具有抗微生物活性。实验结果表明 PaDefensin5 具有抗病毒活性，该分子的全长序列由 57 个氨基酸残基组成，二级结构中 α -螺旋、 β -片层、 β -转角、无规卷曲的比例分别为 42.11%、19.30%、14.04%、24.56%，含有 3 对分子内二硫键。

研究表明，0.01 mg/mL PaDefensin5 多肽体内外均表现出有较好的抗果蝇 C 病毒的作用。果蝇 Kc 细胞在感染果蝇 C 病毒后 24 h 发生凋亡，而单独使用 PaDefensin5 处理并不影响细胞凋亡。与果蝇 C 病毒感染的细胞相比，经 PaDefensin5 处理的果蝇 C 病毒感染细胞明显抑制了细胞凋亡和坏死，包括早期凋亡、晚期凋亡和坏死的比例均有所降低。

2 抗肿瘤作用

Kim 等^[24]研究了 periplanetasin-5 的抗肿瘤作用

及其机制，结果表明，periplanetasin-5 对人慢性髓原白血病肿瘤细胞 K562 具有较好的抑制作用，当 periplanetasin-5 的质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时无明显抗肿瘤活性，而当质量浓度增加至 30~70 $\mu\text{g/mL}$ 时，其对 K562 细胞的杀伤的比例大于 60.0%。吖啶橙 (AO) /溴乙锭 (EB) 活死染结果表明，当 0~30 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下，细胞状态尚可，且能观察到许多绿色荧光细胞 (活细胞)，当 periplanetasin-5 质量浓度升高至 50 $\mu\text{g/mL}$ 及以上时，肿瘤细胞出现明显的凋亡和坏死，细胞呈现出橙红色、红色荧光。通过流式细胞仪定量研究发现，经 Periplanetasin-5 70 $\mu\text{g/mL}$ 处理后 K562 细胞群中晚期细胞凋亡增加约 12%，坏死增加了 33%。结果提示较高浓度的 periplanetasin-5 可诱导肿瘤细胞 K562 死亡。

DNA 断裂也是细胞凋亡的一个重要特征，核小体间 DNA 的降解是细胞凋亡的最后阶段^[25]，核内切酶的激活而出现的 DNA 的断裂是大多数细胞凋亡的标志。经 50~70 $\mu\text{g/mL}$ periplanetasin-5 处理后，K562 细胞的染色体 DNA 呈阶梯状破碎，其诱导的促凋亡作用可降低肿瘤细胞 K562 的活力。细胞凋亡的机制总体而言可分为内源性 (线粒体介导) 和外源性 (死亡受体介导) 的途径^[26-27]，对凋亡机制的研究表明 caspase-3、caspase-8、caspase-9 和 PARP 蛋白的表达量随着 periplanetasin-5 剂量的增加而增加，同时凋亡因子细胞色素 C 和 Fas 的表达亦增加，抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达降低。因此，periplanetasin-5 诱导的白血病细胞 K562 的凋亡是通过激活 caspase 介导的。

3 促伤口愈合作用

以往对美洲大蠊促伤口愈合的研究主要集中在其提取物或精制后的多肽混合物^[28-29]。Jing 等^[30]利用生物信息学技术，对美洲大蠊基因组和转录组中胸腺肽 $\beta 4$ 同源物的 DNA 序列进行了系统分析，通过体外和体内实验评估了 3 个来源于美洲大蠊的胸腺肽 $\beta 4$ 同源物 (Pa-THYs，命名为 Pa-THY1、Pa-THY2、Pa-THY3) 在促伤口愈合中的作用。通过原核表达获得上述 3 个美洲大蠊的胸腺肽 $\beta 4$ 同源物，并进行了纯化，0.1 $\mu\text{g/mL}$ Pa-THY3 能加速成纤维细胞 NIH-3T3 的迁移速度，而 Pa-THY1、Pa-THY2 则需要较高的质量浓度 (1 $\mu\text{g/mL}$) 才能对细胞迁移产生较强的影响。但 0.01~10 $\mu\text{g/mL}$ Pa-THYs 对细胞的增殖无明显的作用。小鼠背部建立全层皮肤创面模型后，治疗组每天用 Pa-THYs 蛋白处理，相较

于对照组 (PBS 处理), 治疗组能显著加快伤口愈合的速度, 并且在治疗过程中, 实验小鼠的体质量无明显变化, 且未见明显行为异常和毒性。

作用机制的研究表明, 在给药第 5 天, 相较于 PBS 组, Pa-THYs 治疗组可形成大量肉芽组织, 而在治疗第 7 天, 治疗组的炎症反应也明显较对照组轻。其次, 血管新生是创面愈合的关键过程^[31], 免疫组织化学研究表明 Pa-THYs 治疗几天后, 血管内皮细胞标志物 CD31 (又被称为血小板内皮细胞黏附分子) 的表达量比 PBS 组明显增多, 且能观察到条状血管新生。另外, 胶原蛋白是重建创面真皮组织的重要成分, 通过马松三色染色研究胶原的沉积, 结果表明, Pa-THYs 治疗第 3、5 天, 可观察到创面底部胶原纤维明显堆积, 第 10 天时胶原蛋白逐渐充满整个创面组织, 而 PBS 组胶原分布稀疏, 说明 Pa-THYs 可促进伤口愈合过程中胶原的沉积。最后, 对创面愈合中相关细胞因子和生长因子的表达的研究表明, 与 PBS 组相比, Pa-THY1 在一定程度上能刺激 b-FGF、MMP-2、TGF- β 和 PDGF-BB 的表达; Pa-THY2 能使 MMP-2、TGF- β 和 PDGF-BB 的表达上调, 特别是在第 5、10 天 TGF- β 有极显著的升高。结果提示 Pa-THY3 主要刺激 MMP-2 和 PDGF-BB 的表达从而加速创面愈合。

4 神经调节作用

Zeng 等^[32]采用基于基因组学和多肽组学相结合的方法对美洲大蠊神经肽进行了鉴定。通过对美

洲大蠊基因组和转录组的组学分析, 预测了 67 个保守的神经肽或神经激素前体基因。通过对 4 个不同组织 (中枢神经系统、心包膜和心包膜复合体、中肠和雄性附属腺) 的多肽进行肽组学分析, 预测了 35 种保守的神经肽, 同时发现了 1 种新的 sNPF。进一步研究揭示了两种保守神经肽 allatostatin B、sNPF 的组织分布、性别差异和发育模式。研究者使用了神经肽的质谱成像的方法, 该技术能够将免疫组织化学的空间分辨信息与质谱分析的肽组学信息相结合。对 sNPF 的深入研究发现, 其与之前在中肠中发现的 sNPF 一致, sNPF 及其受体 sNPF_R 的时空分布表明, 该神经肽在中肠中的作用对于雌性比雄性更重要。研究者用 RNAi 敲除 sNPF 和 sNPF_R 基因的实验没有获得成功。尽管如此, 神经肽和详细的时空分布模式可为未来研究美洲大蠊神经肽的功能提供基础。采用基因组学和多肽区为基础的发现策略, 可以大规模地发现美洲大蠊中保守的神经肽和新的神经肽, 可为研究美洲大蠊神经肽提供新的认识, 并为理解神经肽的作用机制提供重要参考。

来源于美洲大蠊的活性多肽的序列、功能等情况见表 1。

5 结语

活性多肽是美洲大蠊中主要的药用成分, 也是其提取物中的主要药理活性成分。通过现代研究技术所发现的单一组分的美洲大蠊活性多肽具有功

表 1 来源于美洲大蠊的活性多肽

Table 1 Active peptides from *P. americana*

多肽名称	多肽序列	相对分子质量	等电点	功能	文献
periplanetasin-2	YPCKLNLKLGKVPFH-NH ₂	1 756.2	9.63	抗细菌、抗真菌	6
periplanetasin-4	LRHKVYGYCVLGP-NH ₂	1 503.8	9.20	抗细菌、抗真菌	13
PaDefensins	RLTCELPSIPIIGFKANDSFCAAHCLTMGKGY LGGHCIKGICHCRK	4 965.0	8.90	抗病毒、抗菌	13, 17
periplanetasin-5	MKTFLRLYRSLINKVLH	2 132.6	11.10	抗肿瘤	24
Pa-THY1	MSAPVSPQLKDLPKVNLDLKSELEGFKTVN MKKAETHEKNVLP _{TAEDVK} QERQHSELIQ GVESFKPERLKRTNTQEKIVLPNAQDVATE KTQKALLQGVEAFDTGK _{LKHT} TETQEKNP LPDKDAIEQERGKQNL _{IAGIEN} FDPRK _{LKH} TETQEK _{NPLPTKEA} IDEEKKA	19 039.5	6.15	促伤口愈合	28
sNPF	ANRSPSLRLRF-NH ₂	1 315.5	12.30	神经肽	32

能确切、易于制备、质量可控、批次间质量均一稳定、易于规模化生产等优点，而且能避免杂质多肽和杂蛋白所导致的不良反应或免疫原性，亦能为后续新药开发提供物质基础。另一方面，近几年发现的单组分多肽药理活性广泛，涉及抗菌、抗病毒、抗肿瘤、促伤口愈合等诸多方面。因此，美洲大蠊单组分活性多肽亦可作为模板分子，用于结构修饰或改造，以获得更好的成药性，从而为治疗微生物感染、癌症、创伤等领域的新药研究与开发提供新的思路，提高研发的成功率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 夏涛, 白华毅, 苏子峰, 等. 美洲大蠊人工养殖的营养与饲料研究进展 [J]. 饲料博览, 2019(5): 31-34.
- [2] Siddiqui R, Elmashak Y, Khan N A. Cockroaches: A potential source of novel bioactive molecule(s) for the benefit of human health [J]. *Appl Entomol Zool*, 2023, 58(1): 1-11.
- [3] Liu Y, Zhang X, Yang L, et al. Proteomics and transcriptomics explore the effect of mixture of herbal extract on diabetic wound healing process [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154892.
- [4] Liang Z, Han G, Luo Z, et al. Effects of *Periplaneta americana* extracts on the growth and proliferation of cutaneous interstitial cells in cutaneous-wound healing [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 920855.
- [5] 李奇娟, 王战国, 刘巧, 等. 美洲大蠊研究现状及其研究中关键问题分析与展望 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1507-1516.
- [6] Yun J, Hwang J S, Lee D G. The antifungal activity of the peptide, periplanetasin-2, derived from American cockroach *Periplaneta americana* [J]. *Biochem J*, 2017, 474(17): 3027-3043.
- [7] Van Opendenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [8] Bock F J, Tait S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [9] Lee B, Hwang J S, Lee D G. Induction of apoptosis-like death by periplanetasin-2 in *Escherichia coli* and contribution of SOS genes [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(3): 1417-1427.
- [10] Boparai J K, Sharma P K. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications [J]. *Protein Pept Lett*, 2020; 27(1): 4-16.
- [11] Maslowska K H, Makiela-Dzbenka K, Fijalkowska I J. The SOS system: A complex and tightly regulated response to DNA damage [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2019, 60(4): 368-384.
- [12] Kaushik V, Tiwari M, Tiwari V. Interaction of RecA mediated SOS response with bacterial persistence, biofilm formation, and host response [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 217: 931-943.
- [13] Lee H, Hwang J S, Lee D G. Periplanetasin-4, a novel antimicrobial peptide from the cockroach, inhibits communications between mitochondria and vacuoles [J]. *Biochem J*, 2019, 476(8): 1267-1284.
- [14] Marchi S, Paternani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death [J]. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62-72.
- [15] Walkon L L, Strubbe-Rivera J O, Bazil J N. Calcium overload and mitochondrial metabolism [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1891.
- [16] Bauer T M, Murphy E. Role of mitochondrial calcium and the permeability transition pore in regulating cell death [J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 280-293.
- [17] Lee H, Hwang J S, Lee D G. Analogs of Periplanetasin-4 exhibit deteriorated membrane-targeted action [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(3): 382-390.
- [18] You Y, Liu H, Zhu Y, et al. Rational design of stapled antimicrobial peptides [J]. *Amino Acids*, 2023, 55(4): 421-442.
- [19] Saint Jean K D, Henderson K D, Chrom C L, et al. Effects of hydrophobic amino acid substitutions on antimicrobial peptide behavior [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(3): 408-419.
- [20] Wu Q, Patočka J, Kuča K. Insect antimicrobial peptides, A mini review [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(11): 461.
- [21] Wojda I, Cytryńska M, Zdybicka-Barabas A, et al. Insect defense proteins and peptides [J]. *Subcell Biochem*, 2020, 94: 81-121.
- [22] Manniello M D, Moretta A, Salvia R, et al. Insect antimicrobial peptides: Potential weapons to counteract the antibiotic resistance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(9): 4259-4282.
- [23] Li Y, Cai J, Du C, et al. Bioinformatic analysis and antiviral effect of *Periplaneta americana* defensins [J]. *Virus Res*, 2022, 308: 198627.
- [24] Kim I W, Choi R Y, Lee J H, et al. Anticancer activity of Periplanetasin-5, an antimicrobial peptide from the cockroach *Periplaneta americana* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(10): 1343-1349.
- [25] Majtnerová P, Roušar T. An overview of apoptosis assays

- detecting DNA fragmentation [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(5): 1469-1478.
- [26] Kim J S, Cho I A, Kang K R, *et al.* Reversine induces caspase-dependent apoptosis of human osteosarcoma cells through extrinsic and intrinsic apoptotic signaling pathways [J]. *Genes Genomics*, 2019, 41(6): 657-665.
- [27] Lim Y J, Kim J H, Pan J H, *et al.* Naringin protects pancreatic β -cells against oxidative stress-induced apoptosis by inhibiting both intrinsic and extrinsic pathways in insulin-deficient diabetic mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(5): 1700810.
- [28] Li L J, Xu X H, Yuan T J, *et al.* *Periplaneta americana* L. as a novel therapeutics accelerates wound repair and regeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108858.
- [29] Wang Q, Fu R, Kong C, *et al.* The protective effect of small peptides from *Periplaneta americana* on hydrogen peroxide-induced apoptosis of granular cells [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2021, 57(6): 610-619.
- [30] Jing J, Sun X, Zhou C, *et al.* Cloning, expression and effects of *P. americana* thymosin on wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4932.
- [31] Veith A P, Henderson K, Spencer A, *et al.* Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 97-125.
- [32] Zeng H, Qin Y, Du E, *et al.* Genomics- and peptidomics-based discovery of conserved and novel neuropeptides in the American cockroach [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(2): 1217-1228.

[责任编辑 解学星]