· 综 述 ·

少棘蜈蚣多肽药用价值的研究进展

李钟杰, 袁亚萍, 王 勇*

河南科技大学基础医学院, 河南 洛阳 471003

摘 要: 少棘蜈蚣 *Scolopendra subspinipes mutilans* 已有千年的药用历史, 现代研究表明其药用活性成分主要为多肽。随着研究的不断深入, 越来越多的具有不同药用潜能的多肽从少棘蜈蚣中发掘出来, 这些多肽在抗微生物、抗肿瘤、心血管疾病、自身免疫疾病、镇痛等方面展现出良好的治疗潜能, 为新药的设计与开发提供了候选或前体分子。针对具有良好药用前景的少棘蜈蚣多肽的药理活性及作用机制进行阐述, 以期对相关药物的研发提供参考。

关键词: 少棘蜈蚣; 多肽; 抗微生物; 抗肿瘤; 心血管疾病; 自身免疫疾病; 镇痛

中图分类号: R282.740.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)03-0857-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.03.030

Research progress on medicinal values of peptides from *Scolopendra subspinipes mutilans*

LI Zhong-jie, YUAN Ya-ping, WANG Yong

School of Basic Medical Sciences, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: *Scolopendra subspinipes mutilans* has been used for treating various diseases for more than thousands of years. Modern research has shown that peptides are the mainly medicinal bioactive molecules of *S. subspinipes mutilans*. With the deepening of the research, an increasing number of peptides with different potential medicinal value have been identified from *S. subspinipes mutilans*. They showed good therapeutic potential in anti-microbial, anti-tumor, anti-cardiovascular disease, anti-autoimmune diseases, and anti-analgesia, etc. These peptides provide templates or lead molecules for the development of new drugs against associated diseases. Pharmacological activity and mechanism of action of the most promising peptides from *S. subspinipes mutilans* were reviewed in this paper, in order to provide references for the research and development of related drugs.

Key words: *Scolopendra subspinipes mutilans* L. Koch; peptide; anti-microbial activity; anti-tumor; anti-cardiovascular disease; anti-autoimmune disease; anti-analgesia

少棘蜈蚣 *Scolopendra subspinipes mutilans* L. Koch 主要分布于我国江苏、浙江、湖北、湖南、安徽、河南、陕西等地, 其药用价值最早记录于 2000 多年前的《神农本草经》。其主治功能为息风镇痉、功毒散结、通络止痛, 主要用于治疗小儿惊风、抽搐痉挛、中风口歪、破伤风、风湿顽痹和疮疡等。除我国外, 东亚的其他国家也有少棘蜈蚣入药的历史。虽然少棘蜈蚣拥有悠久而广泛的应用历史且具有较好的临床治疗效果^[1], 但在传统中药中, 其以

整体入药为主, 多为复方配伍, 存在着药效物质基础不明确的问题, 不利于对其药效机制进行深入的探究以及对其进行深入的开发利用。近年来, 国内文献有关少棘蜈蚣药用活性组分的研究主要集中在提取物, 这些提取物表现出了良好的抗肿瘤、镇痛、抗炎等药效作用^[1-4]。这些研究在一定程度上阐释了少棘蜈蚣的药效物质基础, 但其混合组分的特性在现代药物研发专注单体的框架下依然不利于少棘蜈蚣资源的开发利用。研究表明, 少棘蜈蚣的化学成

收稿日期: 2020-05-31

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81703475); 河南省科技攻关项目 (182102310308)

作者简介: 李钟杰, 主要从事多肽资源的药用基础研究。E-mail: sui_feng5217@126.com

*通信作者: 王 勇, 教授, 主要从事病原微生物耐药性及抗感染药物研究。E-mail: 13663898759@163.com

分含有蛋白质、氨基酸、脂肪酸等,其中蛋白质及多肽(占比50%~70%)为其主要成分^[1-5]。随着分离纯化及鉴定技术不断提升,以及对少棘蜈蚣的深层次加工处理,发现其发挥药理活性的主要功能组分为多肽,而有关少棘蜈蚣基因组、转录组以及蛋白质组研究的开展,极大地促进了少棘蜈蚣中具有药效活性的多肽单体的发掘及研究^[6-8]。这些功能活性多肽的发掘及研究,很好的诠释了少棘蜈蚣发挥药理作用的物质基础。本文通过对国内外有关少棘蜈蚣中具有潜在药物研发潜能的多肽进行综述,以期少棘蜈蚣药用多肽资源的开发利用提供依据。

1 抗微生物多肽

抗微生物多肽的广谱抗微生物活性、不同于传统抗生素的独特作用机制以及不易诱导细菌产生耐药性的特性,使得它们成为抗菌药物研发中的一类明星分子^[9-10]。目前通过分离纯化以及转录组学分析等方法手段,从少棘蜈蚣中获得了多种具有良好活性的抗微生物多肽。

1.1 直接作用的抗微生物多肽

1.1.1 天然来源的抗微生物肽 Ren等^[11]将大肠杆菌 *Escherichia coli* K12D31 注入到少棘蜈蚣体内,4 d 后取毒液,所获得毒液对革兰阳性菌、革兰阴性菌以及真菌均具有良好的抑制活性,最小抑菌浓度为 4.1~14.4 $\mu\text{g/mL}$,且其抗菌活性不受温度、pH 值及离子强度的影响。通过利用阳离子交换色谱和 2 步 RP-HPLC 法, Ren 等^[11]从毒液中分离获得抗微生物多肽 scolopendrin I,其相对分子质量为 4498,且在 30 $\mu\text{mol/L}$ 下不具有溶血活性和凝集活性。Peng 等^[12]利用葡聚糖凝胶滤过和 RP-HPLC 法从少棘蜈蚣毒液中分离获得 2 个新的抗微生物多肽 scolopin 1 和 scolopin 2,其均对革兰阳性菌、革兰阴性菌、耐药菌株和真菌具有良好的抑制活性,最小抑菌浓度分别为 1.2~15、0.5~7.5 $\mu\text{g/mL}$ 。二者均能在短时间内杀死所有大肠杆菌细胞,且其溶血率相对较低(50 $\mu\text{g/mL}$ scolopin 1 和 scolopin 2 对人红细胞的溶血率分别为 25%、32%)。卢佳等^[13]研究表明, scolopin 2 经酰胺化修饰后(scolopin 2-NH₂)拥有更强的抗菌能力,且 scolopin 2-NH₂ 穿透细胞膜的效率比 scolopin 2 更高。进一步的机制研究表明, scolopin 2 与 scolopin 2-NH₂ 均通过破坏细菌细胞膜,结合细菌 DNA 和 RNA、影响 DNA 的二级结构、阻滞细菌细胞周期的进行以及影响细菌细胞内与 DNA 复制和修复相关基因的表达等多重方式来

抑制杀灭细菌^[13]。同时, scolopin 2 与 scolopin 2-NH₂ 均具有良好的耐热性、耐酸碱性及抵抗离子强度和消化酶的能力。

1.1.2 非天然来源的抗微生物多肽 除了从少棘蜈蚣毒液中分离获得抗微生物肽,转录组学的研究极大地促进了少棘蜈蚣中抗微生物多肽的发现及研究。Choi 等^[14]通过对少棘蜈蚣全体转录组学进行研究分析,发现 1 条与 lactoferricin B 有 34.4% 序列相似性的多肽,并将该多肽命名为 LBLP。LBLP 对病原性真菌白色念珠菌 *Candida albicans*、近平滑假丝酵母 *Candida parapsilosis*、糠秕马拉色菌 *Malassezia furfur* 和白毛结节菌 *Trichosporon beigeli* 的最小抑菌浓度为 10.0~20.0 $\mu\text{g/mL}$,且在 80.0 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下不会引起溶血。机制研究表明, LBLP 可以导致白色念珠菌细胞皱缩、细胞膜电位的去极化以及在细胞膜上打孔(0.74~1.4 nm),进而通过杀细胞的方式最终使白色念珠菌细胞死亡^[14]。Kwon 等^[15]基于 SVM 算法和 GOR 算法从少棘蜈蚣的转录组中获得 1 条潜在抗微生物多肽 scolopendrasin II。scolopendrasin II 对革兰阳性菌、革兰阴性菌以及多重耐药菌株均有很好的抑制活性,且在 320 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下没有溶血活性。进一步的研究表明, scolopendrasin II 通过与脂多糖和磷壁酸的相互作用而结合到细菌表面,进而可能通过破坏细胞膜的完整性来抑制杀灭多重耐药的铜绿假单胞菌^[15]。Yoo 等^[16]同样通过对少棘蜈蚣全体转录组学进行研究,从中获得 10 条新的抗微生物多肽。这些抗微生物多肽对革兰阳性菌和革兰阴性菌(包含多重耐药菌株)以及真菌均具有良好的抑制活性,且在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时没有溶血活性^[16-17]。在这 10 条新的抗微生物多肽中, scolopendrasin V 对革兰阴性菌(包含耐药菌株)的活性更强,而 scolopendrasin VII 对革兰阳性菌的活性更强。同时, scolopendrasin V 通过与脂多糖、磷壁酸和肽聚糖作用而结合在细菌表面,破坏细菌细胞膜的完整性,进而杀死细菌细胞^[16-17]。

Lee 的研究团队通过对大肠杆菌感染后少棘蜈蚣的转录组进行测序分析,从中获得 3 条新的抗微生物多肽 scolopendin、scolopendin 1 和 scolopendin 2^[18-20]。scolopendin 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、耐药菌株以及真菌均具有很好的抑制活性,最小抑菌浓度为 5~25 $\mu\text{mol/L}$,且在 100 $\mu\text{mol/L}$ 时没有溶血活性^[18]。机制研究表明, scolopendin 可以扰乱大肠杆菌和白色念珠菌细胞膜的膜电位,并通过在细胞膜上形成

2.3~3.3 nm 的孔而破坏细胞膜的完整性并导致胞内组分的泄露, 最终导致细胞的死亡^[18]。进一步的研究表明, scolopendin 能够导致白色念珠菌细胞收缩、细胞质和线粒体中游离钙离子水平增加、细胞内尤其是线粒体中活性氧过量产生、线粒体中细胞色素 c 的相对水平降低且细胞质中细胞色素 c 的相对水平增加, 进而诱导白色念珠菌细胞发生 caspase 相关性凋亡^[21]。scolopendin 1 对革兰阳性菌、革兰阴性菌以及真菌的最小抑菌浓度为 5~20 μmol/L, 且在 80 μmol/L 时没有溶血活性^[19]。scolopendin 1 可以导致白色念珠菌细胞中的活性氧积累使得线粒体去极化, 进而使得细胞色素 c 从线粒体中释放到细胞质中, 还可以导致细胞质和线粒体中钙离子的增加, 最终激活细胞内 caspase, 诱导白色念珠菌凋亡^[19]。scolopendin 2 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、耐药菌株以及真菌的最小抑菌浓度为 6.3~25 μmol/L, 且在 100 μmol/L 时没有溶血活性^[20]。机制研究表明, scolopendin 2 通过在细胞膜上打孔(4.8~5.0 nm) 来增加大肠杆菌和白色念珠菌的细胞膜的通透性和去极化, 最终导致微生物细胞的死亡^[20]。进一步的研究表明, 在亚致死浓度下, scolopendin 2 会引起白色念珠菌胞内活性氧和抗氧化分子水平的升高、脂质被氧化以及钙离子从内质网释放并在胞质和线粒体中积累; 而在致死剂量下, scolopendin 2 诱导白色念珠菌发生线粒体及 caspase 介导的凋亡反应, 最终导致细胞死亡^[22]。

1.2 间接作用的抗微生物多肽

除了直接作用于微生物, 许多抗微生物多肽还可以通过调节免疫系统来清除病原微生物。中性粒

细胞迁移是宿主抵抗感染的免疫反应中的重要组成部分, 是最早募集到感染区域的白细胞, 而甲酰基肽受体 (formyl peptide receptor, FPR) 是介导白细胞趋化迁移的重要的趋化 G 蛋白偶联受体, FPRs 在中性粒细胞和单核细胞中的活化引发超氧阴离子的产生和杀菌活性, 因此, 增强中性粒细胞的募集和激活有利于促进感染区域病原微生物的清除^[23-26]。少棘蜈蚣抗微生物多肽 scolopendrasin III 和 scolopendrasin V 通过刺激 FPR1, 激活紫杉醇敏感的 G 蛋白/ERK/Akt 信号通路, 进而导致嗜中性粒细胞趋化性迁移, 且在这个过程中不会引起细胞内钙的释放以及嗜中性粒细胞产生超氧阴离子及脱颗粒^[27]。而 scolopendrasin VII 则通过与 FPR1 的结合激活细胞外调节蛋白激酶和蛋白激酶 B, 进而引发肌动蛋白聚合, 导致巨噬细胞趋化性迁^[28]。scolopendrasin X 与 scolopendrasin IX 以浓度相关的方式导致中性粒细胞胞内钙离子及超氧阴离子浓度的增加, 通过紫杉醇敏感的 G 蛋白偶联受体刺激中性粒细胞的趋化, 并通过作用于 FPR2 导致中性粒细胞的活化; 同时, 还可以阻断脂多糖诱导中性粒细胞产生肿瘤坏死因子 α、白介素 6 和白介素 10, 具有抗炎作用^[29-30]。

由此可见, 从少棘蜈蚣中发现的抗微生物多肽(表 1) 通过多种多样的方式杀灭或清除病原微生物, 它们所表现出来的优良性能, 为新的抗微生物药物的研发提供了良好的先导分子或分子模板。

2 抗肿瘤多肽

抗微生物多肽 scolopendrasin VII 可以有效的降低白血病 U937 和 Jurkat 细胞的存活率并破坏细胞

表 1 少棘蜈蚣抗微生物多肽

Table 1 Antimicrobial peptides from *S. subspinipes mutilans*

多肽	多肽序列	多肽活性	文献
scolopendrin I	无	抗革兰阳性菌	11
scolopin 1	FLPKMSTKLRVPYRRGTDYH	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	12
scolopin 2	GILKKFMLHRGTVYKMRTLSKRSH	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	12
LBLP	RMKKLGNHKVSCERNTKRCRKA	抗真菌	14
scolopendrasin II	KYALMKKIAELIPNLKSRQVK-NH ₂	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	15
scolopendrasin V	YYGGGYKYKHWGCR-NH ₂	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	16~17
scolopendrasin VII	FCTCNVKGFNKNRGIIP	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	16
scolopendin	SPSEKAGLQPVGRIGRMLKK	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株	18、21
scolopendin 1	MDSFQKIEKIGEGTYGVVYKAKDKVS GRLVALKKIRLENESEGVPSTA-NH ₂	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗真菌	19
scolopendin 2	AGLQFPVGRIGRLLRK	抗革兰阳性菌、抗革兰阴性菌、抗耐药菌株、抗真菌	20、22

膜的完整性,且具有浓度相关性^[31]。抗肿瘤机制表明, scolopendrasin VII 可以与白血病细胞细胞膜上的磷脂酰丝氨酸(在肿瘤细胞细胞膜中富含)相互作用,进而破坏细胞膜的完整性,导致细胞膜的破裂,同时会诱导白血病细胞发生坏死,最终导致白血病细胞的死亡^[31]。由于 scolopendrasin VII 不具有溶血活性^[16],因此可以作为治疗白血病的潜在药物以及用于相关药物的研发。

抗微生物多肽 scolopin-2 及其酰胺化肽 scolopin-2-NH₂ 以浓度相关性的方式抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖,而 scolopin-2-NH₂ (35 μmol/L) 对 HeLa 细胞的半数抑制浓度(median inhibitory concentration, IC₅₀)较 scolopin-2 (75 μmol/L) 更低^[32]。毒性检测显示, scolopin-2 及 scolopin-2-NH₂ 在 120 μmol/L 时均不会抑制正常 293T 和 WRL-68 细胞的增殖,但在 200 μmol/L 时, scolopin-2-NH₂ (6%) 比 scolopin-2 (11%) 的溶血率更低^[32]。进一步的机制研究表明, scolopin-2-NH₂ 可以诱导 HeLa 细胞凋亡。在荷瘤鼠模型中, scolopin-2-NH₂ 同样表现出良好的抗肿瘤活性,可以有效抑制肿瘤的增长(在 100、150 mg/kg 时对肿瘤增长的抑制率分别为 66.28%、47.90%),并抑制肿瘤内血管的形成^[32]。由此可见,与 scolopin-2 相比, scolopin-2-NH₂ 是 1 个更加安全和有效的潜在的抗肿瘤分子。

3 治疗心血管疾病多肽

动脉粥样硬化是现代社会中死亡的主要病因,而高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素。Wu 等^[33]从少棘蜈蚣干粉中分离获得酸性蛋白。在 SD 大鼠动脉粥样硬化模型中,酸性蛋白可以显著降低动脉粥样硬化大鼠血浆中的总胆固醇、三酰甘油以及低密度脂蛋白的含量,显著提高高密度脂蛋白的含量以及改善异常血液流变学参数^[33]。酸性蛋白还可以通过升高血清中的一氧化氮水平、降低血浆中的人内皮素-1 水平、以及升高血清中超氧化物歧化酶的活性并降低血清中丙二醛的水平,进而抑制血清中脂质的过氧化^[33]。同时,酸性蛋白可以改善动脉粥样硬化大鼠胸主动脉和肝脏的病理变化。而且,在整个实验周期中,酸性蛋白不会影响大鼠的体质量,说明其具有安全性^[33]。这些研究结果表明,酸性蛋白具有用于治疗或改善动脉粥样硬化的潜能。

Kong 等^[34]利用凝胶滤过、阴离子交换及 RP-HPLC 从少棘蜈蚣干粉中分离获得三肽(Ser-Gln-Leu, SQL)。SQL 在体外以剂量相关性的方式延

长部分凝血活酶的活化时间并抑制血小板聚集^[34-35]。在氯化铁诱导的大鼠动脉血栓形成模型中, SQL 以剂量相关性的方式显著抑制血栓的形成;在大鼠房室分流血栓形成模型中, SQL 以剂量相关性的方式显著降低湿血栓及干血栓的质量,且这种效应与阿司匹林相似^[35]。在有效剂量下, SQL 没有出血风险,且其出血风险低于阿司匹林^[35]。机制研究表明, SQL 可以与 PI3Kβ 结合位点非保守区域的 Ser775 和 Lys776 残基结合以及与 Lys799 和 Asp807 残基间形成氢键来抑制 PI3Kβ 的活性,还可以明显抑制晚期 Akt Ser473 的磷酸化,进而通过 PI3K/Akt 信号通路来抑制血小板凝集^[35]。这些研究结果表明, SQL 可作为靶向 PI3Kβ 的有效和安全的抗血栓形成剂或先导化合物的候选药物。

Kong 等^[36]进一步利用凝胶滤过及 RP-HPLC 从少棘蜈蚣毒液中分离获得五肽(Thr-Asn-Gly-Tyr-Thr, TNGYT)。TNGYT 是丝氨酸蛋白酶凝血因子 Xa (blood coagulation factor Xa, FXa) 的抑制剂,在体外和离体实验中以剂量相关的方式抑制 FXa 的活性,进而延长部分凝血活酶时间和凝血酶原时间。虽然 TNGYT 对 FXa 的抑制率低于 FXa 的抑制剂 Ac-AP-12^[37]、amblyomin-X^[38]和 AduNAP4^[39],但依然具有作为靶向 FXa 抑制剂药物的前体分子用于抗凝药物研发的潜能。

4 治疗自身免疫疾病多肽

类风湿关节炎是一种众所周知的慢性自身免疫性疾病,在其发病过程中,炎症性免疫细胞(如中性粒细胞)被募集到关节区域和滑膜中,促进炎症和破骨细胞分化,从而导致软骨侵蚀和骨畸形^[40-41]。因此,调节中性粒细胞的活性有利于控制类风湿关节炎。在小鼠 K/BxN 血清转移性关节炎模型中,少棘蜈蚣抗微生物多肽 scolopendrasin IX 通过与 FPR2 相互作用,阻止嗜中性白细胞募集进入关节区域并抑制炎症细胞因子的产生,进而以剂量相关的方式显著降低由于炎症引起的小鼠爪的厚度,改善关节的破坏情况,最终改善炎症性关节炎^[30]。因此, scolopendrasin IX 可以作为治疗自身免疫性关节炎的候选药物。

KV1.3 通道在免疫细胞中大量表达,同时也是用于治疗 T 细胞介导的免疫疾病的靶标^[42]。从少棘蜈蚣毒液中获得 SsTx 是 1 条由 53 个氨基酸残基组成含有 2 对二硫键的多肽,以电压相关性的方式抑制 KV1.3 通道的活性,且其对 KV1.3 通道的

IC₅₀为 5.26 μmol/L^[43]。但是, SsTx 同样可以作用于 KV7 通道,进而引起严重的血管和呼吸系统疾病或癫痫^[43-44]。为降低 SsTx 的毒性, Du 等^[43]设计出突变体 SsTx-R12A。SsTx-R12A 对 KV1.3 通道的 IC₅₀为 22.23 μmol/L,虽然低于 SsTx,但对 KV7.4 没有抑制活性;通过抑制 KV1.3 通道的活性, SsTx-R12A 抑制 T 细胞的增殖和细胞因子的产生。这些研究结果表明, SsTx-R12A 可以用于研发治疗 T 细胞介导的自身免疫疾病的药物。

5 镇痛多肽

Liu 等^[45]从少棘蜈蚣毒腺 cDNA 文库中获得多肽 SsmTX-I,其由 36 个氨基酸残基组成,含有 2 对(13-26、8-19)二硫键。在福尔马林诱导的小鼠舔爪试验中, SsmTX-I 大大降低了小鼠 I 期和 II 期疼痛反应,且在减轻 I 期疼痛方面, SsmTX-I 比吗啡更加有效,在减轻 II 期疼痛方面, SsmTX-I 几乎与吗啡一样有效;在小鼠热痛模型中, SsmTX-I 和吗啡有同样的镇痛效果;在乙酸诱导的小鼠腹部扭体模型中, SsmTX-I 的镇痛效果略差于吗啡^[46]。虽然 SsmTX-I 的镇痛机制尚不明确,但这些数据表明, SsmTX-I 具有作为镇痛药物的潜能。

Yang 等^[47]利用凝胶滤过及反相 HPLC 从少棘蜈蚣的毒液中分离获得由 46 个氨基酸残基组成含有 3 对二硫键的 Ssm6a。Ssm6a 对钠离子通道 hNaV1.1、hNaV1、hNaV1.6 和 hNaV1.7 的 IC₅₀分别为 4.1、8.13、15.2、25.4 nmol/L,但对 hNaV1.3、hNaV1.4、hNaV1.5 和 hNaV1.8 没有活性。由此可见 Ssm6a 对 hNaV1.7 具有特异性。在福尔马林诱导的小鼠舔爪试验中, Ssm6a 表现出良好的阵痛效果,能够显著降低小鼠 I 期和 II 期疼痛反应,且其阵痛效果比吗啡更有效;在乙酸及热诱导的小鼠疼痛模型中, Ssm6a 的阵痛效果与吗啡相仿^[47]。同时, Ssm6a 没有不良反应,不会影响血压、心率及运动功能,而且拥有非常好的血清稳定性。由于 NaV1.7 是治疗疼痛药物的一个靶标,这些研究结果表明 Ssm6a 可作为研发靶向 hNaV1.7 的镇痛药物的先导分子。

6 结语与展望

少棘蜈蚣具有悠久的药用历史,但其传统功效是基于整体入药为主,且多为复方配伍,由于针对其行使功效的确切有效成分的研究相对不足,严重影响其在现代医学中的应用。近年来,有关少棘蜈蚣提取物的研究逐渐增多,但提取物的混合物本质依然不利于其在现代医学中的应用。目前,国内外

学者通过运用多种技术手段及方法,从少棘蜈蚣中获得了大量活性多肽单体,针对这些活性多肽单体的功能研究表明,少棘蜈蚣行使药效的物质基础主要为多肽。虽然这些研究工作大大促进了少棘蜈蚣在现代医学中的开发利用,为新型药物的设计及研发提供了大量优良的前体分子或分子模板,但依然存在几方面的研究工作需要深入开展。(1)有关少棘蜈蚣多肽的研究过少。经酶解加工或基于转录组学分析等多种技术方法,从少棘蜈蚣中获得数量巨大的多肽分子。但目前仅对其中的少量多肽进行了功能研究,只有进一步加大对少棘蜈蚣多肽的功能研究,才能获得更多的潜在药物分子,从而促进对少棘蜈蚣资源的开发利用。(2)少棘蜈蚣多肽的毒性研究有待深入。目前,有关少棘蜈蚣多肽的毒性研究大多为细胞水平,缺少动物水平上系统的毒性研究。有关毒性研究的缺乏,不利于对其进行后续的研发。(3)有关少棘蜈蚣多肽结构的研究较缺乏。活性多肽结构的解析,有助于深入研究其作用机制,同时也有助于毒理作用的探究,并最终有助于多肽分子的优化设计,从而获得最优的多肽分子,进而促进基于少棘蜈蚣多肽的药物研发。(4)缺乏少棘蜈蚣不同多肽间的协同作用研究。对于中药来说,其传统药效往往不是一种分子在发挥作用,可能是多种分子共同作用才能达到良好的药效。在中药的现代化研究中,过多的探究其单一活性分子药效。对于单一药效分子来说,在确保其有效活性的同时难免会展现出高毒性或高剂量等情况。而开展协同作用研究,有利于确保药效的前提下降低毒性或用药剂量。虽然很多的少棘蜈蚣多肽展现出了良好的药物研发潜能,但到目前为止,还没有关于少棘蜈蚣多肽的临床研究,更没有相关多肽在临床上的应用。由此可见,少棘蜈蚣多肽走向临床应用,急需开展更多更全面的研究工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宁迪敏,田莎,郭垠梅,等.蜈蚣抗肝癌的临床应用及药理研究[J].中医肿瘤学杂志,2020(1):39-41.
- [2] 张乔,刘东,赵子佳,等.蜈蚣有效成分提取分离及药理作用研究[J].吉林中医药,2017,37(3):263-265.
- [3] 孔毅,黄世龙,邵好,等.蜈蚣提取物抗血栓作用的研究进展[J].西北药学杂志,2012,27(3):272-274.
- [4] 刘兵,谭竹钧,孔祥平,等.少棘蜈蚣活性蛋白对舌癌细胞 Tea-8113 的抑制作用研究[J].时珍国医国药,2013,24(6):1543-1544.

- [5] 康四和, 邓海英, 刘义梅, 等. 我国药用蜈蚣资源与品质研究现状及对策 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2016, 35(2): 61-66.
- [6] Zhao F, Lan X, Li T, *et al.* Proteotranscriptomic analysis and discovery of the profile and diversity of toxin-like proteins in centipede [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(4): 709-720.
- [7] Rong M, S Yang, B Wen, *et al.* Peptidomics combined with cDNA library unravel the diversity of centipede venom [J]. *J Proteomics*, 2015, 114: 28-37.
- [8] 兰新强, 赵锋, 李文辉, 等. 少棘蜈蚣 (*Scolopendra subspinipes mutilans*) 中活性分子的挖掘、分离纯化及功能研究 [A] // 中国毒理学会第七次全国会员代表大会暨中国毒理学会第六次中青年学者科技论坛 [C]. 重庆: 中国毒理学会, 2018: 10.
- [9] Jenssen H, Hamill P, Hancock R E. Peptide antimicrobial agents [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3): 491-511.
- [10] Fjell C D, Hiss J A, Hancock R E, *et al.* Designing antimicrobial peptides: Form follows function [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 11(1): 37-51.
- [11] Ren We H, Zhang S Q, Song D X, *et al.* Induction, purification and characterization of an antibacterial peptide scolopendrin I from the venom of centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2006, 43(2): 88-93.
- [12] Peng K F, Kong Y, Zhai L, *et al.* Two novel antimicrobial peptides from centipede venoms [J]. *Toxicon*, 2010, 55(2/3): 274-279.
- [13] 卢佳, 邓秋萍, 任文华. 少棘蜈蚣抗菌肽 Scolopin 2-NH₂ 的抗菌作用机制研究 [J]. 生物技术通报, 2018(11): 179-190.
- [14] Choi H, Hwang J S, Lee D G. Antifungal effect and pore-forming action of lactoferricin B like peptide derived from centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828(11): 2745-2750.
- [15] Kwon Y N, Lee J H, Kim I W, *et al.* Antimicrobial activity of the synthetic peptide scolopendrasin II from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(10): 1381-1385.
- [16] Yoo W G, Lee J H, Shin Y, *et al.* Antimicrobial peptides in the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *Funct Integr Genomics*, 2014, 14(2): 275-283.
- [17] Lee J H, Kim I W, Kim M A, *et al.* Antimicrobial activity of the scolopendrasin V peptide identified from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2017, 27(1): 43-48.
- [18] Lee W, Hwang J S, Lee D G. A novel antimicrobial peptide, scolopendin, from *Scolopendra subspinipes mutilans* and its microbicidal mechanism [J]. *Biochimie*, 2015, 118: 176-84.
- [19] Choi H, Hwang J S, Lee D G. Identification of a novel antimicrobial peptide, scolopendin 1, derived from centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* and its antifungal mechanism [J]. *Insect Mol Biol*, 2014, 23(6): 788-799.
- [20] Lee H, Hwang J S, Lee J, *et al.* Scolopendin 2, a cationic antimicrobial peptide from centipede, and its membrane-active mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(2): 634-642.
- [21] Lee H, Hwang J S, Lee D G. Scolopendin, an antimicrobial peptide from centipede, attenuates mitochondrial functions and triggers apoptosis in *Candida albicans* [J]. *Biochem J*, 2017, 474(5): 635-645.
- [22] Lee H, Hwang J S, Lee D G. Scolopendin 2 leads to cellular stress response in *Candida albicans* [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(7): 856-865.
- [23] Hampton M B, Kettle A J, Winterbourn C C. Inside the neutrophil phagosome: Oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing [J]. *Blood*, 1998, 92(9): 3007-3017.
- [24] Ozinsky A, Underhill D M, Fontenot J D, *et al.* The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors [J]. *PNAS*, 2000, 97(25): 13766-13771.
- [25] Kim S D, Kim Y K, Lee H Y, *et al.* The agonists of formyl peptide receptors prevent development of severe sepsis after microbial infection [J]. *J Immunol*, 2010, 185(7): 4302-4310.
- [26] Ye R D, Boulay F, Wang J M, *et al.* International union of basic and clinical pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family [J]. *Pharmacol Rev*, 2009, 61(2): 119-161.
- [27] Park Y J, Lee S K, Jung Y S, *et al.* Promotion of formyl peptide receptor 1-mediated neutrophil chemotactic migration by antimicrobial peptides isolated from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *BMB Rep*, 2016, 49(9): 520-525.
- [28] Park Y J, Lee H Y, Jung Y S, *et al.* Antimicrobial peptide scolopendrasin VII, derived from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans*, stimulates macrophage chemotaxis via formyl peptide receptor 1 [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(8): 479-484.
- [29] Park Y J, Kim H S, Lee H Y, *et al.* A novel antimicrobial peptide isolated from centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* stimulates neutrophil activity through formyl peptide receptor 2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 352-357.

- [30] Park Y J, Park B, Lee M, *et al.* A novel antimicrobial peptide acting via formyl peptide receptor 2 shows therapeutic effects against rheumatoid arthritis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14664.
- [31] Lee J H, Kim I W, Kim S H, *et al.* Anticancer activity of the antimicrobial peptide scolopendrasin VII derived from the centipede, *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(8): 1275-1280.
- [32] Yan W, Lu J, Li G, *et al.* Amidated scolopin-2 inhibits proliferation and induces apoptosis of HeLa cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(5): 672-679.
- [33] Wu Y, Li J, Wang J, *et al.* Anti-atherogenic effects of centipede acidic protein in rats fed an atherogenic diet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(3): 509-516.
- [34] Kong Y, Huang S L, Shao Y, *et al.* Purification and characterization of a novel antithrombotic peptide from *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 182-186.
- [35] Su X L, Su W, He Z L, *et al.* Tripeptide SQL inhibits platelet aggregation and thrombus formation by affecting PI3K/Akt signaling [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(3): 254-260.
- [36] Kong Y, Shao Y, Chen H, *et al.* A novel factor Xa-inhibiting peptide from centipedes venom [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2013, 19: 303-311.
- [37] Jiang D S, Zhan B, Mayor R S, *et al.* Ac-AP-12, a novel factor Xa anticoagulant peptide from the esophageal glands of adult *Ancylostoma caninum* [J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2011, 177(1): 42-48.
- [38] Batista I F, Ramos O H, Ventura J S, *et al.* A new factor Xa inhibitor from *Amblyomma cajennense* with a unique domain composition [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 493(2): 151-156.
- [39] Gan W, Deng L, Yang C, *et al.* An anticoagulant peptide from the human hookworm, *Ancylostoma duodenale* that inhibits coagulation factors Xa and XIa [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(12): 1976-1980.
- [40] Imboden J B. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 417-434.
- [41] Wright H L, Moots R J, Edwards S W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(10): 593-601.
- [42] Bradding P, Wulff H. The K⁺ channels K(Ca)_{3.1} and K(v)_{1.3} as novel targets for asthma therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(8): 1330-1339.
- [43] Du C, Li J, Shao Z, *et al.* Centipede KCNQ inhibitor SsTx also targets KV1.3 [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(2): 76.
- [44] Luo L, Li B, Wang S, *et al.* Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): 1646-1651.
- [45] Liu W H, Luo F, He J, *et al.* Molecular cloning and characterization of a new cDNA sequence encoding a venom peptide from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2012, 46(4): 570-575.
- [46] Wang Y, Li X J, Yang M F, *et al.* Centipede venom peptide SsmTX-I with two intramolecular disulfide bonds shows analgesic activities in animal models [J]. *J Pept Sci*, 2017, 23(5): 384-391.
- [47] Yang S, Xiao Y, Kang D, *et al.* Discovery of a selective NaV1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43): 17534-17539.
- [48] Chaparro E, da Silva Junior P I. Lacrain: The first antimicrobial peptide from the body extract of the Brazilian centipede *Scolopendra viridicornis* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(3): 277-285.

[责任编辑 崔艳丽]