

抗菌肽对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌机制研究进展^Δ

郭文杰^{1,2*}, 罗鹏^{1,2}, 荆许恩¹, 张鑫婷^{1,2}, 许婷婷^{1,2}, 陈楚娜^{1,2}, 陈新^{1,2#}(1.南方医科大学珠江医院呼吸内科, 广州 510220; 2.南方医科大学第二临床医学院, 广州 510515)

中图分类号 R536.1; R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3302-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.37

摘要 目的:了解抗菌肽对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的抗菌机制,以期抗菌肽临床治疗MRSA肺炎提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就各种抗菌肽对MRSA的抗菌机制的相关研究进行归纳和总结。结果与结论:抗菌肽相对于抗菌药物拥有较多优势——(1)抗菌肽是生物天然免疫系统的组成部分,容易获得;抗菌肽氨基酸数较少、肽链较短,减小了合成抗菌肽的难度,为大量人工合成抗菌肽提供了可能性。(2)抗菌肽表面富含正电荷,YD1、Melittin和Bac8c均通过其表面的正电荷与MRSA表面的负电荷结合并黏附于细菌表面,进一步破坏细胞膜从而杀灭细菌;LL-37能抑制MRSA生物膜的形成并破坏已经形成的MRSA生物膜;hBD3-CBD通过在MRSA周围聚集进而发挥杀菌作用;J-AA、J-RR和J-AR利用其结构特殊性,通过内/外膜透化机制,破坏MRSA细胞膜,从而杀伤细菌。上述机制皆不涉及受体与配体之间的结合,避免了MRSA对抗菌肽产生耐药性。(3)大部分抗菌肽在极低的MIC下即已对MRSA展示出了强大的杀菌作用。抗菌肽的使用也存在一定的局限性——(1)抗菌肽的肽链较短,增加了提取难度,人工合成抗菌肽则提高了药物成本。(2)抗菌肽的短肽链和简单结构,使其稳定性较差。(3)抗菌肽是一种异种蛋白,可能诱发患者产生一系列的免疫反应和毒性作用。

关键词 抗菌肽;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;肺炎

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是临床常见的一种多重耐药菌,主要造成院内感染和社区感染。MRSA能定植于人体内的不同组织表面导致多种疾病,38.3%的感染患者可从痰液分离培养得到MRSA,MRSA肺炎是院内危重患者的常见感染类型,其中肿瘤患者的MRSA肺炎感染率达11.4%^[1-2]。由于MRSA的多重耐药性,使得MRSA肺炎的临床治疗困难,患者迁延不愈且病死率较高。抗菌肽是一类由生物免疫系统诱导产生的活性多肽,是天然免疫系统的重要组成部分,已有研究将抗菌肽外用于感染部位并取得了较好的效果^[3]。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就各种抗菌肽对MRSA抗菌机制的相关研究进行归纳和总结,以期抗菌肽临床治疗MRSA肺炎提供参考。

1 MRSA的耐药机制

MRSA的耐药性主要依赖于胞外多糖基质构成的生物膜,由于生物膜的阻隔作用使膜内部分细菌免受抗菌药物的杀伤作用,并可在适当时候释放至膜外造成患者感染复发和迁延不愈。临床使用的大部分抗菌药物只能杀灭活动中的MRSA,生物膜中细菌的代谢较弱,多数处于休眠状态。生物膜的保护作用使MRSA能有充足的时间开启耐药基因,产生大量抗菌药物水解

酶,进一步降解进入生物膜内的抗菌药物,使MRSA获得耐药性^[4-5]。MRSA的耐药机制还涉及对抗菌物质相应受体的封闭作用,通过改变自身细胞膜受体,阻碍抗菌物质通过受体结合黏附于细胞膜,从而逃避杀伤。

2 抗菌肽

抗菌肽具有来源广泛、抗菌谱广、抗菌活性强和不产生耐药性等优点^[6]。抗菌肽的抗菌机制主要在于其能抑制细菌生物膜的形成,并破坏已形成的生物膜,通过激发机体的天然免疫功能杀死游离细菌,从而发挥有效的杀菌作用,其杀菌机制不涉及受体机制的特点,避免了MRSA对其产生耐药性^[7]。

2.1 YD1(Glycin-rich antimicrobial peptide)

YD1是一种从解淀粉芽孢杆菌中分离出来的多肽类抗菌物质,多存在于发酵食物中(如泡菜)。抗菌肽YD1表面黏附着大量正电荷,而细菌细胞膜表面存在负电荷团,故细菌能被YD1黏附、杀伤。YD1的正电荷与MRSA的负电荷结合,在细菌表面形成包裹,黏附于细菌表面的YD1通过穿胞作用进入细菌细胞膜内,进一步激活细菌DNA,诱导细菌凋亡。YD1的穿胞作用不涉及受体结合,避开了MRSA产生耐药性的途径。

Rahman MS等^[8]的研究旨在比较抗菌肽YD1、杆菌肽和万古霉素对MRSA的杀菌作用,检测了3种抗菌物质的最低抑菌浓度(MIC),进一步评价其对MRSA肺炎的治疗作用。结果显示,杆菌肽对MRSA的MIC为64 μg/mL,万古霉素的MIC>128 μg/mL,抗菌肽YD1的MIC为32 μg/mL,可见抗菌肽YD1较杆菌肽和万古霉素显示出明显的优势($P<0.05$)。抗菌肽YD1对MRSA具有明显的抑制作用,其杀菌机制主要为诱导细菌灭

^Δ 基金项目:广东省自然科学基金项目(No.2016A030313620);南方医科大学国家级、省级、校级大学生创新创业训练计划项目(No.201612121002)

* 本科生。研究方向:临床医学。电话:0757-27337063。E-mail:906261642@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授。研究方向:慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺癌及肺部感染的诊治。电话:020-62782296。E-mail:chen_xin1020@163.com

亡,且不会使细菌产生耐药性,在治疗MRSA肺炎的药物研究中具有较好的前景。

2.2 LL-37(Leucine Leucine-37)

抗菌肽家族主要包括防御素和Cathelicidin,LL-37是Cathelicidin家族唯一的抗菌物质。LL-37存在于人体内多种上皮细胞、免疫细胞、体液和创伤分泌物中,能够发挥抗微生物活性、参与机体免疫调节和促进创伤修复等作用,是具有多种功能的活性小分子肽^[9]。

LL-37针对MRSA肺炎的杀菌机制包括直接杀死游离MRSA,抑制MRSA生物膜的形成和破坏已经形成的MRSA生物膜。MRSA在肺组织表面的初始附着量决定了其能否在肺内形成成熟的细胞膜,而LL-37能够直接减少人体肺组织表面的MRSA初始附着量,并影响生物膜的形成^[10]。此外,LL-37还能够抑制MRSA在肺组织表面的局部聚集,通过阻碍MRSA在肺组织表面的附着和聚集成团,从而有效阻碍MRSA形成有效稳定的生物膜。LL-37参与构成人体免疫系统,能募集各种免疫细胞(如中性粒细胞),调节人体炎症反应,协调非特异性和特异性两大免疫系统,从而发挥免疫调节作用杀灭MRSA。由于这一杀菌机制主要通过调节和诱导人体免疫系统产生,因而能避免MRSA对抗菌肽LL-37产生耐药性^[11]。

Dürr UH等^[12]的研究通过结晶紫染色法分析了抗菌肽LL-37对MRSA初始附着量的影响。该研究在无菌96孔板中接种MRSA菌液100 μL,实验组在每孔各加入不同浓度的LL-37溶液100 μL,两组皆在37℃下培养24 h,并通过酶标仪在结晶紫染色后测定其570 nm吸收度值。结果显示,在LL-37溶液浓度为0.625 μmol/L时,LL-37对MRSA临床株生物膜形成的抑制率为27%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$);LL-37溶液浓度增加至3.130 μmol/L时,LL-37对MRSA临床株生物膜形成的抑制率达63%。对两组培养基形成的生物膜在激光共聚焦显微镜下扫描的结果显示,两组培养基形成的生物膜差异显著:对照组培养基形成的生物膜荧光信号强、结构完整、细菌排列致密,成型生物膜平均厚度为15~25 μm,生物膜发育较为成熟;实验组培养基形成的生物膜荧光信号弱、细菌排列疏松,成熟菌斑总量明显减少,成型生物膜厚度偏薄(3~7 μm);两组成型生物膜厚度差异有统计学意义($P>0.05$)。

抗菌肽LL-37可抑制和破坏MRSA生物膜,还参与构成人体非特异性免疫系统,减少超敏反应的发生率。这些优势使抗菌肽LL-37在治疗MRSA肺炎上具有巨大的潜力。

2.3 hBD3-CBD (Human beta defensin 3-Carbohydrate Binding Domain)

hBD3为抗菌肽防御素家族的重要成员,参与构成人体非特异性免疫系统,并在生理条件下具有一般抗菌肽不具有的稳定性。hBD3广泛表达于人体的免疫细胞、上皮细胞和创伤部位^[14]。

hBD3的抗菌机制主要与其糖类结合域(CBD)相关,通过与MRSA表面糖链的结合在MRSA附近聚集,并黏附于MRSA表面,再通过hBD3表面的正电荷与MRSA表面负电荷结合并经过一系列反应,诱导MRSA细胞膜破裂,从而杀灭细菌^[13]。

为进一步提升hBD3的抗菌效力,CBD的寡核苷酸链和hBD3基因片段被研究者重组,从而增强抗菌肽hBD3黏附细菌的能力,得到合成产物hBD3-CBD。通过重组质粒将CBD和hBD3基因融合,并在真核细胞(pVAX1)中表达,通过细胞保护实验对其抑菌能力进行评估^[13]。该研究分别给3组培养基接种MRSA,其中2组分别加入hBD3和hBD3-CBD,另一组作为对照组,通过计算3组培养基在感染3、6、12 h不同时间点的菌落生成数和上清液中炎症因子指标白细胞介素6(IL-6)的浓度来评价抗菌肽的抑菌能力和抗炎症能力。对各组上清液进行IL-6浓度检测的结果显示,感染6、12 h时,对照组的转染细胞的培养上清液中IL-6的浓度较感染前明显增加,且显著高于另外2组。同时,菌落计数结果显示,在感染6、12 h时,hBD3组和hBD3-CBD组的抑菌作用明显高于对照组;感染12 h时,hBD3组和hBD3-CBD组的菌落生成数差异有统计学意义($P<0.05$),hBD3-CBD显示出对MRSA更强的抗菌作用。可见,通过增加CBD的数量提高抗菌肽对细菌的黏附作用,能使人工合成的新型抗菌肽hBD3-CBD较hBD3具有更强的抑菌作用。

2.4 J-AA (Junction-Anoplin-Anoplin)、J-RR (Junction-Arginine-and Tryptophan-Rich Hexapeptide-Arginine-and Tryptophan-Rich Hexapeptide)和J-AR (Anoplin-Arginine- and Tryptophan-Rich Hexapeptide)

Anoplin是一种从黄蜂毒液中提取的抗菌肽,RW(Arginine- and Tryptophan-Rich Hexapeptide)是通过“链接”化学合成的人工抗菌肽,从而合成新型抗菌肽J-AA、J-RR和J-AR。这3种抗菌肽均拥有双亲性结构,能够穿透细菌的细胞膜并在短时间内破坏细菌细胞膜的完整性,包括外膜透化作用和内膜透化作用。这两种穿透细胞膜的机制不需要受体介导,使得MRSA无法对抗菌肽进行受体的改变从而产生耐药性。

研究者将这3种抗菌肽与临床常规使用的抗菌药物卡那霉素及其亲本Anoplin和RW进行比较,实验动物使用MRSA肺炎模型大鼠^[14]。结果显示,卡那霉素对MRSA的MIC>298 μg/mL,Anoplin和RW的MIC分别为73.8、64.3 μg/mL,而人工合成抗菌肽J-AA、J-RR和J-AR的MIC分别为21.1、18.7、19.9 μg/mL。可见,该研究中的新型抗菌肽的抗MRSA作用是其亲本的4~6倍,同时强于抗菌药物卡那霉素的抑菌能力。该研究结果还显示,J-RR对MRSA的抑制效果较好,J-AR和J-RR的剂量达到120 mg/kg后才显示出对MRSA肺炎模型大鼠的毒性作用,具有较大的安全治疗窗。J-RR通过内外膜透化机制破坏MRSA细胞膜的完整性,不依赖受体的

结合从而具有不产生耐药性的优点,故而这种新型合成抗菌肽成为治疗MRSA肺炎的重要选择之一。

2.5 Melittin和Bac8c(Bactenecin-8c)

Melittin是从蜂毒中提取的多肽类抗菌物质;Bac8c是利用合成技术生成的人工抗菌肽。细菌细胞膜的负电荷被两者表面的正电荷团结合,相互黏附最终形成致死的孔隙,进而导致细菌被杀灭。

研究者比较了Melittin和Bac8c对MRSA菌株的作用,该研究分别在不同培养基中加入同样浓度的不同菌株的MRSA,并且分别注入抗菌肽Melittin和Bac8c^[15]。结果显示,Melittin在不同菌株的MRSA中MIC均为5 μg/mL;而Bac8c在WBG8287菌株中MIC为7 μg/mL,在W17S和Aus3菌株中MIC均达80 μg/mL。结果还显示,Melittin对不同菌株的MRSA具有更稳定的治疗作用,杀灭MRSA的能力更强。

2.6 其他

TempL(Temporin L)是从青蛙体内提取的抗菌肽,由13个氨基酸组成,其对MRSA的MIC为25.5 μg/mL^[6]。但由于TempL的肽链太短,造成提取工艺复杂和操作困难。TempL的抗菌机制尚不清楚,研究者们正致力于寻找该肽链中决定TempL多种抗菌能力的片段,为人工合成TempL提供可能性^[16]。

抗菌肽Clavanin-A对MRSA的MIC为2.4 μg/mL,具有强大的杀菌作用,但由于表达量少且合成困难限制了其临床研究的开展^[6]。研究者通过对Clavanin-A进行修改,得到新型抗菌肽Clavanin-MO,其杀菌作用与亲本Clavanin-A相仿,且Clavanin-MO基因能在毕赤酵母中得到大量的稳定表达,可能成为未来治疗MRSA肺炎的重要抗菌药物^[17]。

活鱼体内有一种Piscidin家族的抗菌肽。Rbmoro(Moronecidin)隶属于Piscidin家族,由70个氨基酸组成,可从岩鲤科鱼中提取,对MRSA的MIC为6.9 μg/mL^[5]。研究者已获得决定Rbmoro杀菌能力的相应肽段,并通过人工合成在不同的细菌中将此肽段大量表达。但当这种具有杀菌作用的肽段回输至活鱼体内后,却产生了明显的溶血反应,溶血的原因为此肽段对活鱼的红细胞产生了破坏作用,而相应的机制尚未明确^[17]。

抗菌肽杀菌机制包括阻碍MRSA生物膜形成,影响基因表达而诱导细菌灭亡,促进上皮组织生长覆盖创口,调节树突状细胞表达和招募TB淋巴细胞等^[3, 18-19]。目前发现对MRSA具有杀菌作用的抗菌肽较多,其中一部分对MRSA的杀菌效果显著,但由于其对患者同时存在的毒性作用、稳定性差和提取难度大等原因,使得其离临床应用依然有一定距离。

3 结语

综上所述,抗菌肽相对于抗菌药物拥有较多优势:(1)抗菌肽是生物天然免疫系统的组成部分,容易获得;抗菌肽氨基酸数较少、肽链较短,减小了合成抗菌肽的难度,为大量人工合成抗菌肽提供了可能性。(2)抗菌肽表面富含正电荷,YD1、Melittin和Bac8c均通过其表面

的正电荷与MRSA表面的负电荷结合并黏附于细菌表面,进一步破坏细胞膜从而杀灭细菌;LL-37能抑制MRSA生物膜的形成并破坏已经形成的MRSA生物膜;hBD3-CBD通过在MRSA周围聚集进而发挥杀菌作用;J-AA、J-RR和J-AR利用其结构特殊性,通过内/外膜透化机制破坏MRSA细胞膜,从而杀伤细菌。上述机制皆不涉及受体与配体之间的结合,避免了MRSA对抗菌肽产生耐药性。(3)大部分抗菌肽在极低的MIC下即已对MRSA展示出了强大的杀菌作用。

然而,抗菌肽的使用也存在一定的局限性:(1)抗菌肽的肽链较短,增加了提取难度,人工合成抗菌肽则提高了药物成本。(2)抗菌肽的短肽链和简单结构,使其稳定性较差。(3)抗菌肽是一种异种蛋白,可能诱发患者产生一系列的免疫反应和毒性作用。

目前,抗菌肽还处在研究阶段,其作用机制尚未完全明确,但其抗菌谱广,具有不产生耐药性的优势,且不同的抗菌肽具有各自的特点。上述特点使抗菌肽具有成为未来治疗MRSA肺炎的重要抗菌物质的潜力。

参考文献

- [1] Chen K, Huang Y, Song Q, *et al.* Drug-resistance dynamics of *Staphylococcus aureus* between 2008 and 2014 at a tertiary teaching hospital, Jiangxi Province, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 97.
- [2] Bunnell KL, Zullo AR, Collins C, *et al.* Methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia in critically ill trauma and burn patients: a retrospective cohort study[J]. *Surg Infect*, 2017, 18(2): 196-201.
- [3] Huang HN, Pan CY, Rajanbabu V, *et al.* Modulation of immune responses by the antimicrobial peptide, epinecidin (Epi)-1, and establishment of an Epi-1-based inactivated vaccine[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(14): 3627-3636.
- [4] Uehara Y, Takahashi M, Murata M, *et al.* Surfactant protein A (SP-A) and SP-A-derived peptide attenuate chemotaxis of mast cells induced by human β-defensin 3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 107-112.
- [5] Toke O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections[J]. *Biopolymers*, 2005, 80(6): 717-735.
- [6] Zouhir A, Jridi T, Nefzi A, *et al.* Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by antimicrobial peptides (AMPs) and plant essential oils[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3136-3150.
- [7] Hancock RE, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(12): 1551-1557.
- [8] Rahman MS, Choi YH, Choi YS, *et al.* Glycin-rich antimicrobial peptide YD1 from *B. amyloliquefaciens*, induced morphological alteration in and showed affinity for plasmid DNA of *E. coli*[J]. *AMB Express*, 2017, 7(1): 8.
- [9] Nijnik A, Hancock RE. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications[J]. *Curr*

钠-葡萄糖协同转运体2抑制剂坎格列净的研究进展

李桂^{1*},董松涛²,董占军^{1#}(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050057;2.中国医科大学药学院,沈阳 110000)

中图分类号 R977.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3305-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.38

摘要 目的:了解钠-葡萄糖协同转运体2抑制剂坎格列净的药理学、药效学和药物联用研究进展,以期为临床治疗2型糖尿病提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对坎格列净的药理学、药效学和药物联用的情况进行归纳和总结。结果与结论:坎格列净对2型糖尿病患者的疗效主要通过其对肾糖阈、尿糖排泄、血糖水平、体质量和胰岛素抵抗的影响实现。2型糖尿病患者给予坎格列净单药治疗后,其糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2h血糖水平和体质量等方面均明显降低;坎格列净联用二甲双胍、胰岛素,或者与二甲双胍和磺脲类药物三药联用均显示出协同增效作用。坎格列净主要的不良反应为高钾血症和生殖道霉菌感染,但发生率较低,安全性较高。坎格列净为2型糖尿病的治疗提供了新的思路和选择。

关键词 坎格列净;2型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运体2;血糖

2型糖尿病是一种以胰岛素调控葡萄糖能力下降(胰岛素抵抗)伴随胰岛B细胞功能缺陷导致胰岛素分泌减少为显著生理学特征的慢性疾病^[1]。我国糖尿病的发病率约为9.7%,其发病率与死亡率均呈逐年升高的趋势,已成为治疗费用最昂贵的疾病之一^[2-3]。对糖尿病患者的血糖控制是防止其发生糖尿病并发症的关键,降糖药物的选择和使用是糖尿病治疗的重点。目前,临床使用的降糖药物主要为双胍类和噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、磺脲类和胰高血糖素类似物促胰岛素释放剂以及胰岛素等,这些药物的降糖靶点遍布糖尿病病理过

程的各个方面^[4]。尽管如此,仅不足50%的2型糖尿病患者接受药物治疗后可达到预期的血糖指标,而治疗药物带来的胰岛B细胞损伤、体质量增加和低血糖等不良反应限制了其临床应用^[5-6]。

钠-葡萄糖协同转运体2(SGLT2)抑制剂的出现为2型糖尿病患者的血糖控制提供了一条新的思路。人体尿液中的葡萄糖被存在于肾小管近端的SGLT2和肾小管远端的SGLT1吸收。SGLT2抑制剂主要通过减少葡萄糖的重吸收和增加排泄实现降糖,还可加强葡萄糖代谢使患者体内热量得到释放,达到控制体质量的目的。

Opin Hematol, 2009, 16(1): 41-47.

- [10] Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37)[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(5): 691-697.
- [11] Chen X, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Synergistic effect of antibacterial agents human beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*[J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 40(2): 123-132.
- [12] Dürr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758(9): 1408-1425.
- [13] Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(6): 1449-1458.
- [14] Liu B, Huang H, Yang Z, et al. Design of novel antimicrobial peptide dimer analogues with enhanced antimicro-

bial activity in vitro and in vivo by intermolecular triazole bridge strategy[J]. *Peptides*, 2017, 88: 115-125.

- [15] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system[J]. *Virulence*, 2010, 1(5): 440-464.
- [16] Srivastava S, Kumar A, Tripathi AK, et al. Modulation of anti-endotoxin property of Temporin L by minor amino acid substitution in identified phenylalanine zipper sequence[J]. *Biochem J*, 2016, 473(21): 4045-4062.
- [17] Mulder KC, de Lima LA, Aguiar PS, et al. Production of a modified peptide clavanin in *Pichia pastoris*: cloning, expression, purification and in vitro activities[J]. *AMB Express*, 2015, 5(1): 129.
- [18] Fritz JH, Brunner S, Birnstiel ML, et al. The artificial antimicrobial peptide KLKLLLLLKLK induces predominantly a TH2-type immune response to co-injected antigens[J]. *Vaccine*, 2004, 22(25/26): 3274-3284.
- [19] Zhao XP, He SW, Yue B, et al. Molecular characterization, expression analysis, and bactericidal activity of the derivative peptides of TFPI-1 and TFPI-2 in half-smooth tongue sole, *Cynoglossus semilaevis*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 58: 563-571.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0311-85988604。E-mail: 1911734345@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0311-85988604。E-mail: 13313213656@126.com

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-04-21)

(编辑:陶婷婷)