

抗菌肽在眼表感染性疾病中的应用进展

徐三华 综述 裴重刚 邵毅 审校

南昌大学第一附属医院眼科,南昌 330006

邵毅现在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科,上海 200030

通信作者:邵毅,Email:freebee99@163.com

【摘要】 眼表长时间暴露在外环境下,很容易患各种眼表感染性疾病。近年来,由于病原体对抗菌药物的耐药性问题,眼表感染性疾病患者呈现治疗效果不佳、视力和生活质量严重下降等情况。目前,眼表感染性疾病已成为一个全球性的公共卫生问题,寻找一种安全、有效的治疗药物迫在眉睫。抗菌肽作为抗生素类似物,具有广谱抗菌性,能有效抵抗各种微生物的感染,包括细菌、病毒、真菌和寄生虫。抗菌肽在眼表感染性疾病的治疗中发挥着重要作用。本文就抗菌肽的结构与功能、抗菌肽在眼表感染性疾病中的作用机制、内源性抗菌肽在眼表感染中针对不同病原体的作用、外源性诱导抗菌肽对眼表感染性疾病的作用以及抗菌肽研究的最新进展等进行综述。

【关键词】 抗菌肽;角膜;感染;眼表

基金项目: 国家自然科学基金(82160195);中央引导地方科技发展资金(20211ZDG02003);江西省重点研发项目(20181BBG70004、20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220210-00047

Progress in the application of antimicrobial peptides in ocular surface infectious diseases

Xu Sanhua, Pei Chonggang, Shao Yi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Shao Yi is working at Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Shao Yi, Email: freebee99@163.com

【Abstract】 Due to their prolonged exposure to the external environment, eyes are susceptible to various infectious diseases of the ocular surface. In recent years, the resistance of pathogens to antimicrobial agents has led to poor treatment outcomes and significant deterioration in patients' vision and quality of life. Nowadays, ocular surface infectious diseases have become a global public health concern, necessitating the search for a safe and effective treatment. Antimicrobial peptides (AMPs), which act as antibiotic analogues, exhibit broad-spectrum antibacterial activity and are effective against a range of microbial infections, including bacteria, viruses, fungi, and parasites. AMPs play a crucial role in combating ocular surface infections. This review discusses the structure and function of AMPs, the mechanism of action of AMPs in ocular surface infections, the role of endogenous AMPs in fighting various ocular surface pathogens, the impact of exogenously induced AMPs on ocular surface infections, and recent research advances in AMPs.

【Key words】 Antimicrobial peptides; Cornea; Infections; Ocular surface

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82160195); Special Funds for The Central Government to Guide Local Scientific and Technological Development (20211ZDG02003); Key Research Foundation of Jiangxi Province (20181BBG70004, 20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220210-00047

眼表是一个复杂且微妙平衡的系统,其允许眼与环境相互作用,同时又保护眼免受外源性病原体和环境的侵害。角膜是一种透明、无血管,但富含神经的组织,提供眼 2/3 的屈光力,并作为眼的外部保护屏障,使其免受感染和损伤^[1]。然而,当角膜

长期暴露于外部环境时眼表容易出现感染并反复发作^[2]。眼部感染性疾病中 70% 由细菌导致,而 Ramadhani 等^[3]发现仅沙眼就已导致约 220 万人出现视力障碍,其中 120 万人出现不可逆转盲。近年来,由于病原体对抗菌药物的耐药性问题,部分眼表感

染患者治疗棘手。抗菌肽作为抗生素类似物,以其广谱的抗微生物特性及不易产生耐药性成为研究热点。本文就抗菌肽在眼表感染性疾病中应用的研究进展进行综述。

1 抗菌肽的结构与功能

抗菌肽是一类参与机体固有免疫的低相对分子质量蛋白质,具有广谱抗菌活性和免疫调节活性,对感染性细菌(革兰阳性菌和革兰阴性菌)、病毒、真菌和寄生虫等有很强的杀伤作用^[4]。眼表产生的抗菌肽主要来源于募集的中性粒细胞、角膜和结膜上皮细胞,一般具有以下特征:携带净正电荷(+1~+9)^[5]、小型的两性亲肽^[6]、热稳定性好(可耐受 100 °C 高温 15 min)、半抗原。

抗菌肽通常可分为螺旋肽、 β -链肽/折叠肽、混合螺旋肽/折叠肽和延伸非螺旋肽/折叠肽 4 个主要结构组^[7]。根据半胱氨酸的空间分布和二硫键连接方式的不同,抗菌肽可以分为 α -、 β -和 θ -抗菌肽,但是人类缺乏 θ -抗菌肽^[8]。McDermott 等^[9]发现 α -、 β -防御素以及 LL-37 是眼表的主要抗菌肽,其中角膜和结膜上皮细胞是人 β -防御素 1~3 和 LL-37 的来源,而在炎症刺激下中性粒细胞募集并释放人中性粒细胞肽 1~3 和额外的 LL-37。LL-37 是 cathelicidins 家族中人类阳离子抗菌蛋白 18 经蛋白酶-3 水解后得到的由 37 个氨基酸构成的抗菌肽^[10]。

抗菌肽具有广谱、高效抗菌性,不易产生耐药性^[8],对细菌、病毒、真菌等均有不同程度的杀伤作用^[11]。与传统抗生素相比,抗菌肽的免疫调节能力非常强大,如可中和细菌毒素、趋化和激活免疫细胞、启动适应性免疫、促进新生血管形成和伤口愈合等^[12]。

2 抗菌肽在眼表感染性疾病中的作用机制

抗菌肽抗菌的一般机制是通过释放与疏水氨基酸残基有关的高电荷阳性基团与病原体表面的负电性基团选择性地结合,从而产生静电,导致膜的破坏及胞内重要物质的丢失^[13]。单通道电流桶壁模型、环孔模型和地毯式模型现在已被广泛用于描述抗菌肽在细胞膜上的作用^[5]。Baumann 等^[14]首次提出了阿奇霉素诱导的单通道电流桶壁模型。在桶壁模型中,抗菌肽在细菌膜结构的疏水核心区域上形成亲水孔,并造成胞质内成分的外泄^[14-15]。Matsuzaki^[16]提出了类似于桶壁模型的环孔模型。环孔模型主要是通过抗菌肽的 α -螺旋与膜结合,然后垂直插入脂质双分子层,从而破坏膜的完整性。在地毯式模型中,多肽平行排列在微生物膜表面,然后渗透到膜中破坏脂质双分子层,导致膜的不稳定性和破裂,该模型机制需要抗菌肽达到一定的浓度阈值^[5,15]。

抗菌肽还能够起到免疫调节作用,其是固有免疫和适应性免疫之间的纽带。例如, α -防御素诱导单核细胞和 T 细胞的趋化作用,并且在巨噬细胞、肥大细胞和淋巴细胞中存在进化保守的 α -防御素受体,证明了 α -防御素可能有免疫调节作用^[17]。此外, β -防御素是未成熟树突细胞和 T 细胞趋化因子受体 6 的强作用配体^[12]。需要强调的是,在生理浓度的盐溶液及体液中,若有带负电荷的糖胺聚糖等物质存在,部分抗菌肽(如

LL-37)的灭菌能力受抑制^[18],但其免疫调节能力仍然保留。因此,近年来对抗菌肽在眼表免疫调节中的作用研究也越来越多。

3 内源性抗菌肽在眼表感染中针对不同病原体的作用

3.1 细菌感染

细菌性角膜炎是一种常见的眼科疾病,主要症状是眼红、溢泪和大量分泌物等,如未得到及时治疗,严重者可致角膜溃疡^[19]。眼表感染的细菌多种多样,包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎双球菌和沙雷菌,其中以铜绿假单胞菌较常见,占 40%~70%^[20]。

研究发现,抗菌肽在保护眼部免受细菌感染的免疫应答中至关重要。在进行抗铜绿假单胞菌感染实验时,研究的 8 种抗菌肽中有 5 种抗菌肽表达呈上升趋势。在金黄色葡萄球菌感染中,所有抗菌肽的表达均有上升趋势,例如核糖核酸酶-7 的 mRNA 和蛋白均表达增加,且主要在眼表上皮细胞的顶端表达,而在角膜基质细胞染色中可见极少量表达^[15]。研究表明,在亚抑制浓度的抗菌肽下生长的细菌,如铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌,不会对其产生耐药性,但这些细菌对环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素等抗生素很快产生耐药性^[21]。

此外,一些细胞因子和 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)可作为诱导剂,诱导眼表抗菌肽的表达。当细菌感染角膜上皮细胞时,TLR 是诱导抗菌肽表达的关键。在 Mohammed 等^[15]的实验中,经短时间培养处理后,TLR2 作为主要诱导因子诱导了 β -防御素 9 的表达。

3.2 病毒感染

能引发眼表感染的病毒有很多种,其中以包膜病毒中的单纯性疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus-1, HSV-1)和无包膜病毒中的腺病毒多见^[22]。HSV-1 感染导致的疱疹基质性角膜炎是引起盲的重要原因,而腺病毒是全世界引起传染性结膜炎和急性流行性结膜炎的常见原因^[23]。

抗菌肽对包膜病毒和无包膜病毒均有抗性作用。抗菌肽主要通过影响包膜、细胞外聚集、胞内中和、阻断受体结合及抑制病毒与宿主细胞脂质双分子层融合(包膜病毒)或穿透(非包膜病毒)来直接灭活病毒^[24]。除了直接灭活病毒外,抗菌肽还可以通过交联宿主蛋白阻断融合、调节细胞表面受体及蛋白激酶 C 信号传导通路,从而抑制病毒的复制^[25]。

需要强调的是,尽管抗菌肽的大部分抗菌活性在生理盐水浓度下会减弱^[26],但其抗病毒活性通常并非如此。 β -防御素是人类免疫缺陷病毒 1(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)感染的天然抑制剂。Furci 等^[27]证明了 β -防御素能够特异性阻断 HIV-1 患者体内细胞上 CD4 与包膜糖蛋白 gp120 的结合,从而引起 CD4 表达显著下调,抑制病毒复制。总的来说,这些研究表明,病毒的特定特征被抗菌肽选择性地结合,并且抗菌肽的结合是序列特异性的,而不仅仅是电荷依赖性。

3.3 真菌感染

真菌是机会致病菌,引起真菌性角膜炎的主要是丝状真菌和酵母菌,其中念珠菌、曲霉菌和镰刀菌是常见的致病真菌^[28]。真菌性角膜炎目前约占微生物角膜炎病例总数的

44%,被称为导致视力残疾的“无声流行病”^[29]。临床上,由于细菌感染而造成的诊断延误、耐药性以及抗真菌性药物对角膜渗透性差等因素的影响,真菌性角膜炎的治疗极为不易。

抗菌肽本身即有独特的抗真菌性质,例如 β -防御素 1~3 和 LL-37 被发现对白念珠菌有较强的抗真菌活性^[30-31]。一项利用小鼠白念珠菌角膜炎模型的研究证实了在角膜的炎症感染中,有一些抗菌肽的表达水平显著升高^[15]。抗菌肽相比于现有药物,结构更稳定,水溶性更好。例如,(IKIK)2-NH2 和 (IRIK)2-NH2 是 2 种短 β -折叠结构的合成抗菌肽,与市场上销售的两性霉素 B 相比,这 2 种抗菌肽结构稳定,且易溶于水,在眼表的渗透性更好^[32]。

3.4 原虫感染

眼表的原虫感染主要有锥虫感染和棘阿米巴属感染 2 种。锥虫感染在中美洲和南美洲是非常普遍的传染病,仅利什曼虫引起的利什曼病和克氏锥虫引起的恰加斯病就影响了全世界 2 500 万人口^[33]。在眼表的原虫感染中,尤以克氏锥虫为主。抗菌肽对多种原虫,如布氏锥虫和利什曼原虫等均有抗性作用^[33-34]。抗菌肽主要通过膜破坏和膜电位的变化来限制利什曼原虫的生长,但尚未见抗菌肽对其他锥虫有作用的研究报道。

棘阿米巴原虫感染能引起导致视力损伤的棘阿米巴性角膜炎,严重者致盲。由于棘阿米巴虫与细菌和真菌有共生关系,棘阿米巴属角膜炎常表现为混合感染,还易被误诊为疱疹性角膜炎或真菌性角膜炎^[35]。因此,棘阿米巴性角膜炎的诊断和治疗十分具有挑战性。研究表明,内源性抗菌肽对棘阿米巴有一定的抗性作用,例如 NK-2、Ci-MAM-A24 和 Ci-PAP-A22 3 种 α -螺旋抗菌肽均有强效抗棘阿米巴作用^[36]。

4 外源性诱导抗菌肽对眼表感染性疾病的作用

除了内源性激活抗菌肽的表达外,在眼表感染中,也可使用外源性诱导剂,直接或间接诱导体内抗菌肽的表达。能作为外源性诱导剂的药物有多种,包括部分短链脂肪酸、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和维生素 D3 等。

在念珠菌角膜炎中,短链脂肪酸,特别是丁酸盐,被发现能够作为 LL-37 的强效诱导剂,且不会引发炎症作用。VIP 是一种神经肽,在免疫系统和神经系统的沟通中起着双向作用,能够间接诱导抗菌肽的表达对抗细菌性角膜炎。在铜绿假单胞菌角膜炎中,VIP 起到促进伤口愈合的作用。这是由于一方面其能够降低促炎细胞因子的表达,促进伤口愈合^[37];另一方面其能诱导生长因子的表达,而生长因子又能够调节细胞因子,间接诱导抗菌肽的表达,从而起到保护机体的作用^[3]。

与上述几种外源性诱导剂不同,维生素 D3 能够直接或间接诱导抗菌肽的生成。维生素 D3 被证实可以调节免疫系统,并诱导 TLR4 的辅助受体 CD14 的表达^[37]。还有研究表明,维生素 D3 可直接诱导 LL-37 和 β -防御素 2 的产生^[38],也可以通过诱导抗菌肽的分泌来为机体提供保护作用,以对抗铜绿假单胞菌和分枝杆菌的眼表感染^[39-40]。也有研究表明,维生素 D 受体在眼表上皮细胞和各种眼内上皮细胞中均有表达^[41]。外源性使用维生素 D3 能够通过抑制朗格汉斯细胞迁移至角膜,

从而抑制眼表炎症^[42]。这些研究都提示了维生素 D3 在诱导抗菌肽表达方面的作用。

5 抗菌肽治疗眼表感染性疾病研究的最新进展

Grimaudo 等^[43]在实验中设计了一种由透明质酸纳米纤维组成的新型眼用插入物,用于双重递送抗氧化剂(阿魏酸)和抗菌肽(ϵ -聚赖氨酸),证明了其对相关微生物物种的功效。Terreni 等^[44]利用来自人乳铁蛋白 N 末端的合成抗菌肽(hLF 1-11, GRRRRSVQWCA, 相对分子质量为 1 374)证明了冻干固体基质可以在角膜前表面递送抗菌肽以治疗眼表感染,并且对不同的细菌和酵母菌有效。Jadi 等^[19]讨论了用于最佳给药治疗微生物性角膜炎不同形式的给药系统,包括角膜接触镜、原位形成水凝胶、微针眼贴、基于纳米载体的药物递送,有利于减少药物的使用剂量并减少其不良反应。

6 小结与展望

作为全球主要的致盲原因之一,微生物性角膜炎面临着诸多治疗方面的问题。除了角膜移植中角膜的供求不均问题外,另一主要问题是治疗药物存在多方面的不足。现有抗生素的效能由于微生物的耐药性上升而持续下降,而新型抗生素的研发则非常缓慢,并且适用的药物非常昂贵。抗菌肽由于具有广谱抗微生物特性且可能引起较小的微生物抗性,可作为药物研发的方向,并且可与多种技术相结合,提升其应用价值。抗菌肽如要充分发挥自身优势作为临床药物使用,还需要解决以下问题:(1)抗菌肽本身的性质带来的局限。抗菌肽的抗菌活性对环境高度敏感,在体内和体外环境下,可能会起到不同的治疗效果;另外,抗菌肽代谢稳定性差,在制药方面迎来了挑战。(2)多种抗菌肽协同作用机制并不明确。(3)促进内源性抗菌肽分泌的方法有限。(4)作为免疫活性物质,内源性抗菌肽的激活途径有待进一步研究。综上,仍需对抗菌肽的作用及相关机制展开更为全面深入的研究,以期着眼表感染性疾病的治疗带来新的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface [J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(2): 190-194. DOI: 10. 4103/ijo. IJO_646_17.
- [2] Gipson IK. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision; the Friedenwald lecture [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(10): 4390-4398. DOI: 10. 1167/iov. 07-0770.
- [3] Ramadhani AM, Derrick T, Holland MJ, et al. Blinding trachoma: systematic review of rates and risk factors for progressive disease [J/OL]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(8): e0004859 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483002/>. DOI: 10. 1371/journal.pntd. 0004859.
- [4] Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin [J]. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4(4): 543-549. DOI: 10. 1517/14712598. 4. 4. 543.
- [5] Lee TH, Hall KN, Aguilar MI. Antimicrobial peptide structure and mechanism of action: a focus on the role of membrane structure [J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(1): 25-39. DOI: 10. 2174/1568026615666150703121700.
- [6] Eshac Y, Redfern RL, Aakalu VK. The role of endogenous antimicrobial peptides in modulating innate immunity of the ocular surface in dry eye

- diseases[J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 721 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450870/>. DOI: 10.3390/ijms22020721.
- [7] Tossi A, Scocchi M, Skerlavaj B, et al. Identification and characterization of a primary antibacterial domain in CAP18, a lipopolysaccharide binding protein from rabbit leukocytes[J]. FEBS Lett, 1994, 339(1-2): 108-112. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80395-1.
- [8] 方月琴. 人 β -防御素 3 及其衍生物的研究进展及在眼科的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(10): 997-1000. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.10.020.
Fang YQ. Research progress and prospect of human β -defensin 3 and its derivatives in ophthalmology[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(10): 997-1000. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.10.020.
- [9] McDermott AM. The role of antimicrobial peptides at the ocular surface[J]. Ophthalmic Res, 2009, 41(2): 60-75. DOI: 10.1159/000187622.
- [10] Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, et al. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 194 [2023-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28083516/>. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.
- [11] Gupta S, Bhatia G, Sharma A, et al. Host defense peptides: an insight into the antimicrobial world[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2018, 22(2): 239-244. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_113_16.
- [12] Prasad SV, Fiedoruk K, Daniluk T, et al. Expression and function of host defense peptides at inflammation sites[J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 104 [2023-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877866/>. DOI: 10.3390/ijms21010104.
- [13] Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance[J]. Pharmacol Rev, 2003, 55(1): 27-55. DOI: 10.1124/pr.55.1.2.
- [14] Baumann G, Mueller P. A molecular model of membrane excitability[J]. J Supramol Struct, 1974, 2(5-6): 538-557. DOI: 10.1002/jss.400020504.
- [15] Mohammed I, Said DG, Dua HS. Human antimicrobial peptides in ocular surface defense[J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 61: 1-22. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.03.004.
- [16] Matsuzaki K. Magainins as paradigm for the mode of action of pore forming polypeptides[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1376(3): 391-400. DOI: 10.1016/s0304-4157(98)00014-8.
- [17] Grigat J, Soruri A, Forssmann U, et al. Chemoattraction of macrophages, T lymphocytes, and mast cells is evolutionarily conserved within the human alpha-defensin family[J]. J Immunol, 2007, 179(6): 3958-3965. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.3958.
- [18] Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity[J]. Pharmacol Rep, 2016, 68(4): 802-808. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.
- [19] Jadhav PK, Sharma P, Bhogapurapu B, et al. Alternative therapeutic interventions: antimicrobial peptides and small molecules to treat microbial keratitis[J/OL]. Front Chem, 2021, 9: 694998 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458234/>. DOI: 10.3389/fchem.2021.694998.
- [20] Bouhenni R, Dummire J, Rowe T, et al. Proteomics in the study of bacterial keratitis[J]. Proteomes, 2015, 3(4): 496-511. DOI: 10.3390/proteomes3040496.
- [21] Tummanapalli SS, Willcox MD. Antimicrobial resistance of ocular microbes and the role of antimicrobial peptides[J]. Clin Exp Optom, 2021, 104(3): 295-307. DOI: 10.1111/exo.13125.
- [22] Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, et al. Herpes keratitis[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 32: 88-101. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.002.
- [23] Chigbu DI, Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 981-993. DOI: 10.2147/IDR.S162669.
- [24] Wilson SS, Wiens ME, Smith JG. Antiviral mechanisms of human defensins[J]. J Mol Biol, 2013, 425(24): 4965-4980. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.09.038.
- [25] Solanki SS, Singh P, Kashyap P, et al. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection[J/OL]. Microb Pathog, 2021, 155: 104930 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933603/>. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104930.
- [26] Lehrer RI. Multispecific myeloid defensins[J]. Curr Opin Hematol, 2007, 14(1): 16-21. DOI: 10.1097/00062752-200701000-00005.
- [27] Furci L, Sironi F, Tolazzi M, et al. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection; interference with the binding of gp120 to CD4[J]. Blood, 2007, 109(7): 2928-2935. DOI: 10.1182/blood-2006-05-024489.
- [28] Bourcier T, Sauer A, Dory A, et al. Fungal keratitis[J/OL]. J Fr Ophthalmol, 2017, 40(9): e307-e313 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987448/>. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.08.001.
- [29] Hossain P. Microbial keratitis-the true costs of a silent pandemic?[J]. Eye (Lond), 2021, 35(8): 2071-2072. DOI: 10.1038/s41433-020-01360-6.
- [30] Polesello V, Segat L, Crovella S, et al. Candida infections and human defensins[J]. Protein Pept Lett, 2017, 24(8): 747-756. DOI: 10.2174/0929866524666170807125245.
- [31] Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, et al. Human defensins[J]. J Mol Med (Berl), 2005, 83(8): 587-595. DOI: 10.1007/s00109-005-0657-1.
- [32] Wu H, Ong ZY, Liu S, et al. Synthetic β -sheet forming peptide amphiphiles for treatment of fungal keratitis[J]. Biomaterials, 2015, 43: 44-49. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.11.052.
- [33] de Moraes CG, Castro Lima AK, Terra R, et al. The dialogue of the host-parasite relationship: *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* infection[J/OL]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 324915 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090399/>. DOI: 10.1155/2015/324915.
- [34] Zahedifard F, Lee H, No JH, et al. Comparative study of different forms of Jellein antimicrobial peptide on *Leishmania* parasite[J/OL]. Exp Parasitol, 2020, 209: 107823 [2023-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862270/>. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107823.
- [35] Mascarenhas J, Lalitha P, Prajna NV, et al. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(1): 56-62. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.032.
- [36] Schlüsselhübler M, Humblot V, Casale S, et al. Potent antimicrobial peptides against *Legionella pneumophila* and its environmental host, *Acanthamoeba castellanii*[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2015, 99(11): 4879-4891. DOI: 10.1007/s00253-015-6381-z.
- [37] Carion TW, McWhirter CR, Grewal DK, et al. Efficacy of VIP as treatment for bacteria-induced keratitis against multiple *Pseudomonas aeruginosa* strains[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(11): 6932-6940. DOI: 10.1167/iov.15-17315.
- [38] Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an *in vitro* model[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e111355 [2023-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337708/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0111355.
- [39] Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3)[J]. J Cyst Fibros, 2007, 6(6): 403-410. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.03.003.
- [40] Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin[J]. Cell Host Microbe, 2009, 6(3): 231-243. DOI: 10.1016/j.chom.2009.08.004.
- [41] Kizilgul M, Kan S, Ozcelik O, et al. Vitamin D replacement improves tear osmolarity in patients with vitamin D deficiency[J]. Semin Ophthalmol, 2018, 33(5): 589-594. DOI: 10.1080/08820538.2017.1358752.
- [42] Suzuki T, Sano Y, Kinoshita S. Effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 on Langerhans cell migration and corneal neovascularization in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(1): 154-158.
- [43] Grimaudo MA, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Crosslinked hyaluronan electrospun nanofibers for ferulic acid ocular delivery[J/OL]. Pharmaceutics, 2020, 12(3): 274 [2023-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192007/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030274.
- [44] Terreni E, Burgalassi S, Chetoni P, et al. Development and characterization of a novel peptide-loaded antimicrobial ocular insert[J/OL]. Biomolecules, 2020, 10(5): 664 [2023-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344824/>. DOI: 10.3390/biom10050664.

(收稿日期: 2023-10-20 修回日期: 2024-03-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)