

乳铁蛋白的多功能生物活性与临床进展

康馨月,刘世财,郑珩*

(中国药科大学 生命科学与技术学院,江苏 南京 210009)

摘要: 目前,为应对抗生素耐药性问题,需要探索更多的抗生素替代物用于对抗微生物的感染。乳铁蛋白是一类源自哺乳动物乳汁或其他粘膜分泌的一种糖基化蛋白,具有广谱抗微生物活性、免疫调节以及抗癌作用。乳铁蛋白对于易受感染的早产儿也有很好的耐受作用,基本无不良反应,具有良好的开发前景。本文主要概述乳铁蛋白的基本性质、多功能的生物学活性和作用机制,并探讨牛乳铁蛋白与 talactoferrin 的临床研究情况。

关键词: 乳铁蛋白;多功能活性;牛乳铁蛋白;talactoferrin;临床应用

中图分类号: TS252.1

文献标识码: A

文章编号:2096-3491(2018)06-0512-06

Multifunctional biological activity and clinical progress of lactoferrin

KANG Xinyue, LIU Shicai, ZHENG Heng*

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

Abstract: To deal with the problem of antibiotic resistance, it is necessary to explore more antibiotic substitutes to fight microbial infections. Lactoferrin is a type of glycosylated protein that is derived from mammalian milk or other mucosal secretions, and has a broad spectrum of antimicrobial activity, immunomodulation, and anti-cancer effects. During the use of lactoferrin, it is well tolerated in vulnerable low-birth-weight neonates and no adverse reactions. Hence, lactoferrin has a good prospects of development. This review summarizes the profile of lactoferrin and lactoferrin-derived peptide, and focuses on the clinical research of bovine lactoferrin and talactoferrin.

Key words: lactoferrin; multifunctional activity; bovine lactoferrin; talactoferrin; clinical application

0 引言

目前,细菌对抗生素产生耐药性问题使一些抗生素抗感染的效果逐步下降,已严重影响了人类健康和疾病治疗^[1]。许多研究人员尝试寻找传统抗生素的替代物,以改善抗生素耐药性^[2]。人们不断探索具有新型抗菌作用机制、良好生物利用度且毒性较低的抗菌药物。乳铁蛋白主要来源于牛奶和母乳,具有广谱的抗微生物活性、人体耐受性高且无毒副作用,是一种十分具有应用前景的抗菌蛋白。本文就乳铁蛋白的基本概述以及临床应用,并就乳铁

蛋白作为药物或膳食补充剂对于目前的开发处境进行了讨论,在此作一综述。

1 乳铁蛋白的基本概述

乳铁蛋白(lactoferrin, LF)是一类约有700个氨基酸(80 kDa)并可与铁结合的糖蛋白,在乳汁中被鉴定为乳腺上皮细胞的蛋白质产物^[3]。乳铁蛋白通常存在于哺乳动物的血清和外分泌物中,如乳汁,眼泪,鼻腔分泌物,唾液,支气管粘液,胃肠液,宫颈阴道粘液和精液等。乳铁蛋白是多形核细胞的次生特异性颗粒的主要成分,由嗜中性粒细胞分泌^[4]。

收稿日期:2018-09-04 修回日期:2018-11-16

作者简介:康馨月(1994-),女,研究生,研究方向:抗菌肽的研究开发。E-mail:cpukxy@foxmail.com

*通讯联系人:郑珩(1974-),男,副教授,博士,研究方向:微生物药物的研发。E-mail:zhengh18@hotmail.com

基金项目:江苏高校优势学科建设资助项目(PAPD)

引用格式:Kang X Y, Liu S C, Zheng H. Multifunctional biological activity and clinical progress of lactoferrin [J]. Biotic Resources, 2018, 40(6): 512-517.

康馨月,刘世财,郑珩. 乳铁蛋白的多功能生物活性与临床进展[J]. 生物资源, 2018, 40(6): 512-517.

1.1 乳铁蛋白的发现

1939年,Sørensen等^[5]在牛奶乳清中发现一种红色蛋白质。之后的20年,陆续有研究人员尝试在牛奶和人乳中纯化出这种红色蛋白质,并发现其中含有少量的铁,高含量的色氨酸,以及一些磷和碳水化合物。直到1960年,Groves^[6]对该红色蛋白质进行了理化性质鉴定实验,包括碳水化合物含量、迁移性、分子量、吸收光谱、与铁的作用等,发现该蛋白具有与铁传递蛋白相似的性质,被称为乳铁传递蛋白(lactotransferrin),现也称作乳铁蛋白(lactoferrin)^[7]。

1.2 乳铁蛋白的含量

乳铁蛋白原本只在哺乳动物乳汁中被发现,后发现也存在于多种人体外分泌物中,如眼泪、鼻腔和支气管分泌物,唾液,胃肠液,尿液和精液等^[8]。尤其在刚分娩孕妇的初乳中,人乳铁蛋白(human lactoferrin, hLF)含量最高,约7 g/L,随着产后时间推移而逐渐减少,泌乳一月后浓度降低到约为2 g/L^[9],而牛乳铁蛋白(bovine lactoferrin, bLF)初乳最高浓度为0.83 g/L,随后下降,在产后第三周达到稳定,为0.09 g/L^[10]。在血液中乳铁蛋白的含量随着炎症过程而变化,阴道粘液中乳铁蛋白的含量随月经周期变化,泪液、唾液中乳铁蛋白的含量与乳汁相比均相对较低^[11]。乳铁蛋白在新生儿出生开始便起着重要的作用,初乳可为新生儿提供免疫系统发育的必需成分,并提供保护功能^[12]。

1.3 乳铁蛋白的结构

乳铁蛋白是由约700个氨基酸的单个肽链折叠成两个球形结构组成并通过 α -螺旋残基连接的分子。两个球形结构分别携带一个糖基化位点和一个铁结合位点^[13],允许每个乳铁蛋白分子结合两个 Fe^{3+} 。乳铁蛋白以两种形式存在,无铁形式称为apo-LF,而富铁形式称为holo-LF,两者在三级结构上不同。除结合 Fe^{3+} 外,还观察到乳铁蛋白结合一系列其他化合物,如脂多糖,肝素,DNA和金属离子(包括 Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} 等)。不同物种的乳铁蛋白分子是高度同源,其结构上只有微小的差异而具有不同的抗菌活性^[14]。

2 乳铁蛋白的多功能生物活性及作用机制

乳铁蛋白具有多功能的生物活性,包括:抗微生物(主要针对细菌、真菌、病毒和寄生虫)活性;与机体固有免疫反应和适应性免疫反应相关的免疫调节性质;参与铁的体内平衡;可与多种金属离子螯合;抗氧化和抗炎活性;有助于组织再生能力;抗癌活性^[15,16]。

2.1 乳铁蛋白抗微生物的作用机制

乳铁蛋白具有直接的抗菌作用,因为它可以抑制微生物(例如细菌,真菌和病毒)的增殖、粘附和/或杀死它们^[15]。乳铁蛋白的这种作用是由于:①竞争性结合微生物生长所需的铁,达到抑制微生物的目的;②乳铁蛋白的结构中具有阳离子区域,可与微生物细胞膜上的阴离子物质(如脂多糖、磷壁酸等)相互作用,使微生物细胞膜不稳定,增加细胞膜的通透性,导致细胞膜破裂,内容物泄露而死亡^[17];③促进溶菌酶的杀菌作用^[12];④使微生物细胞内活性氧积聚和染色质浓缩,诱导微生物细胞的凋亡^[14]。

2.2 乳铁蛋白免疫调节的作用机制

乳铁蛋白的免疫调节作用包括可以上调或下调炎症反应,具有促炎或抗炎的特性,但其细胞和分子机制尚未完全阐明^[13]。体外和体内研究表明存在多种机制,其可与抗原递呈细胞相互作用,起到抗感染的效果,诱导分泌炎症相关的细胞因子^[12],调节活性氧的产生和免疫细胞募集^[15]。

2.3 乳铁蛋白抗肿瘤的作用机制

乳铁蛋白的抗肿瘤机制并不清楚,可能有以下几种方式影响肿瘤细胞:改变细胞膜,诱导细胞凋亡,促使细胞生长周期停滞,抗血管生成,抑制细胞扩散,甚至促使细胞坏死;也可能是乳铁蛋白捕获铁,阻止其发生遗传物质的氧化应激而导致的癌变^[12]。有研究显示,乳铁蛋白可能对乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、腺瘤性大肠息肉等疾病的发展有抑制作用^[18]。

3 乳铁蛋白衍生肽

完整的乳铁蛋白被蛋白水解酶切割所产生的衍生肽显示出比乳铁蛋白本身更好的生物学活性,其中有许多衍生肽属于抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)。乳铁蛋白肽(lactoferricin, LFcin)是来自乳铁蛋白N-末端区域一段残基的抗菌肽,缺乏铁螯合活性,具有强阳离子电荷特征,抗微生物活性比原LF更强^[17]。牛乳铁蛋白肽(bLFcin)是来自于bLF的N-末端17~41残基的阳离子抗菌肽,比hLF的N-末端1~47残基产生的人乳铁蛋白肽(hLFcin)更有效,而且bLFcin具有抗癌活性,但hLFcin不具有抗癌活性。Lactoferrampin(LFampin)是LF的N-末端的265~284残基的抗菌肽,已经显示出抗白色念珠菌的抗真菌效力,并且比LF更有效^[14]。hLF11是人乳铁蛋白N-末端的前11个氨基酸残基,显示出抗微生物活性和免疫调节性质,与抗生素具有协同抗微生物作用,也被认为是细胞穿透肽(cell penetrat-

ing peptide, CPP)家族的一部分,抗菌肽和细胞穿透肽组合成嵌合肽可以改善肽的抗癌活性^[18]。

目前,对于乳铁蛋白衍生肽的研究较少,但其高效的抗微生物活性可能有利于改善现今抗生素耐药性的困境,此处列举一些研究乳铁蛋白衍生肽的抗菌肽数据库供研究人员参考和开发。这些数据库不仅整合了乳铁蛋白衍生物的信息,还提供对乳铁蛋白衍生物的结构、活性以及毒性预测的工具。乳铁蛋白衍生肽相关的数据库有:包含各类抗菌肽的DRAMP数据库^[43],天然抗菌肽的APD数据库^[44],具有家族特征的CAMP数据库^[45]等。在抗菌肽的预测方面有CAMP_{R3}和ADAM可以预测各种AMPs, AntiBP/AntiBP2仅预测抗细菌的肽等^[46]。灵活运用各种乳铁蛋白相关的抗菌肽数据库以及预测工具对于乳铁蛋白衍生肽的应用和开发十分有益。

4 乳铁蛋白的临床进展

乳铁蛋白在许多国家作为营养品受到高度评价,用于抗肿瘤,增加免疫力和改善记忆力等^[17],这都归功于乳铁蛋白的多功能生物活性,而且乳铁蛋白在人体中耐受性良好,基本没有不良反应。

4.1 牛乳铁蛋白(bLF)

牛乳铁蛋白在牛初乳中的含量虽然相比人乳中的人乳铁蛋白较低,但相对于人乳铁蛋白更易于获得,易于大规模生产,成本低廉,在资源匮乏的国家也可以负担得起。目前,可以生产高度纯化的牛乳铁蛋白^[15]。迄今为止,基本没有出现关于使用牛乳铁蛋白的不良反应。一项对早产儿服用牛乳铁蛋白补充剂的耐受性实验表明,牛乳铁蛋白具有良好的耐受性^[19]。

4.1.1 牛乳铁蛋白对孕妇缺铁性贫血的临床治疗情况

分别用牛乳铁蛋白与硫酸亚铁治疗受遗传性血栓形成倾向影响的孕妇缺铁和缺铁性贫血的临床试验发现,接受牛乳铁蛋白治疗的孕妇,其血清中IL-6持续下降,而且无不良反应;而硫酸亚铁组血清中IL-6升高,并有16.5%的不良反^[20]。另一项治疗孕妇缺铁性贫血的临床研究也指出,两个月内口服牛乳铁蛋白比硫酸亚铁更有效,胃肠不良反应较少,患者更易接受治疗^[21],说明在孕妇缺铁性贫血的临床使用上,与硫酸亚铁相比,牛乳铁蛋白是更优的选择。

4.1.2 牛乳铁蛋白对皮肤病的临床治疗情况

针对寻常痤疮,口服富含牛乳铁蛋白的发酵乳可改善皮肤状况,减少寻常痤疮的发生^[22];有临床研究也表明,口服牛乳铁蛋白片可改善轻度至中度的寻常痤疮,说明牛乳铁蛋白可以作为治疗寻常痤疮

的辅助膳食补充剂^[23]。而一项针对特异性皮炎(atopic dermatitis, AD)的早期临床研究显示,使用牛乳铁蛋白对于治疗特异性皮炎可能是有益的^[24]。在治疗银屑病方面,有研究指出,通过物理方式从牛奶中提取出化合物XP-828L(包含ce-乳清蛋白、牛乳铁蛋白和免疫球蛋白),持续56 d口服XP-828L,每日两次,斑块型成年银屑病患者的病情有所改善,没有显著的临床副作用^[25]。还有研究指出,通过口服加外用牛乳铁蛋白组合的方式治疗轻度和中度斑块型银屑病,可观察到红肿和鳞屑的改善,但局部应用10%和20%的牛乳铁蛋白并没有显示出额外的效果。总的来说,牛乳铁蛋白对于治疗银屑病斑块有一定的疗效^[26]。

4.1.3 牛乳铁蛋白对脓毒症和坏死性小肠结肠炎的临床治疗情况

脓毒症是早产新生儿中常见的并发症,尤其在出生体重极低的婴儿中出现。2008年,意大利就有临床研究初步显示,单独补充牛乳铁蛋白或与益生菌鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)联合作用都可以降低极低体重(即出生时体重低于1 500 g)早产儿迟发性脓毒症(Late-onset Sepsis, LOS)的发生率^[27]。印度和秘鲁的临床研究证实了牛乳铁蛋白具有预防新生儿迟发性脓毒症的疗效^[28,29]。有文献将口服牛乳铁蛋白的极低体重早产儿与足月儿体内的调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)进行比较,观察到早产儿Treg水平低于足月儿,并且在牛乳铁蛋白的作用下使得Treg水平升高,这也许是牛乳铁蛋白预防早产儿感染脓毒症的机制之一^[30]。

早产儿有胃肠损伤的风险,易患坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)。已知母乳喂养可减少NEC的发生^[31]。意大利和新西兰的临床研究结果显示,口服牛乳铁蛋白对极低体重早产儿发生NEC具有预防和保护作用,同时给药益生菌LGG可以增强牛乳铁蛋白的作用^[32]。

牛乳铁蛋白对于早产儿也并没有显示出不良反应,但所有临床试验仅评估了乳铁蛋白治疗的短期效果,需要进一步评估牛乳铁蛋白是否对于早产儿具有长期神经发育的危害^[33,34]。

4.2 Talactoferrin

Talactoferrin(TLF)是在黑曲霉(*Aspergillus niger* var. *awamori*)中表达并分离的重组人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF),是生物制药公司Agennix的产品之一。Talactoferrin与天然hLF在结构和功能上均相同,仅在糖基化有少许差异^[3]。

4.2.1 Talactoferrin在抗癌方面的临床情况

小鼠模型口服 TLF 可以抑制鳞状细胞癌和乳腺癌的生长和转移,同时增强了化疗的效果,并且 TLF 对肿瘤生长的抑制程度与顺铂相当^[4]。TLF 在晚期实体瘤的 I 期和 I B 期临床试验,表现出较高的抗癌活性,尤其对于治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)可能有更好的效果^[3,35]。口服 TLF 对于 NSCLC 患者的两项 II 期临床研究表明,单独口服 TLF 以及同卡铂和紫杉醇联合给药对于患者的确认缓解率,无进展生存期和总体生存期都有明显改善^[36,37]。在口服 TLF 对顽固转移性 RCC 患者的 II 期临床研究显示,患者的无进展生存期和总体生存期延长^[38]。

然而,在口服 TLF 治疗 NSCLC 患者进行的 III 期临床试验中却表现出与安慰剂几乎无差别的结果,且安全性和耐受性与安慰剂相当,说明 TLF 对晚期 NSCLC 患者无改善。该研究认为,此次临床试验与之前的 II 期临床试验差异的原因是本次试验的患者在试验之前至少接受过两种抗癌方案,患者的 ECOG (eastern cooperative oncology group)评分表现较差,中位年龄较高,且患者人种的分布差异较大^[39]。

4.2.2 Talactoferrin在脓毒症与糖尿病神经性溃疡的临床情况

TLF 在一项治疗脓毒症的 II 期研究显示,肠内给药 TLF 的患者表现出 28 d 总体死亡率较低,持续 6 个月的死亡率降低,耐受性良好^[40]。基于该结果,启动了 II / III 期研究,通过口服或肠内给药的途径,TLF 组的患者在 28 d 死亡率较高,此项研究被提前终止。该研究指出,脓毒性休克患者的死亡率与安慰剂差异较小(22.4% TLF 相对于 28.6% 安慰剂; $P = 0.439$),而非休克患者的死亡率远低于安慰剂(2.6% TLF 相对于 23.3% 安慰剂; $P = 0.026$),这些数据表明,脓毒性休克患者可能并不是 TLF 治疗的目标人群^[41]。尽管 TLF 在早期研究中显示出降低危重病人的死亡率,但是 TLF 在脓毒症 II / III 期研究却没有证实这一结果。

TLF 用于促进糖尿病神经性溃疡愈合的 I / II 期临床研究结果表明,局部使用 TLF 凝胶是安全的,并明显改善了糖尿病引起的神经性溃疡的愈合作用^[42]。

4.3 乳铁蛋白正在进行的临床试验

目前,还有很多乳铁蛋白的临床试验正在进行,如表 1 所示:

表 1 目前正在进行的乳铁蛋白临床试验
Table 1 Ongoing lactoferrin clinical trial

No	试验名称	ClinicalTrials.gov ID	临床阶段
1	乳铁蛋白婴儿喂养试验	NCT03367013	III 期
2	乳铁蛋白或孕激素用于预防早产	NCT02372942	IV 期
3	牛乳铁蛋白与低出生体重新生儿生存率的关系	NCT03431558	III 期
4	牛乳铁蛋白与抗生素相关性腹泻	NCT02626104	II 期
5	牛乳铁蛋白与硫酸亚铁治疗妊娠期缺铁性贫血	NCT03202615	IV 期
6	乳铁蛋白在极低出生体重新生儿中的安全性和耐受性	NCT02731092	I 期
7	重组人乳铁蛋白对老年人慢性炎症的影响	NCT02968992	II 期
8	乳铁蛋白预防婴儿脓毒症	NCT01525316	III 期

5 讨 论

乳铁蛋白可以单独作为药物和营养品使用,也可以作为辅助药物与抗生素或其他药物混合或偶联,具有协同作用^[17]。另外乳铁蛋白也可作为药物治疗的有效递送载体,如将抗 HIV 一线药物(齐多夫定,依法韦伦和拉米夫定的组合)搭载在作为载体的乳铁蛋白上可制备成纳米颗粒^[47]。乳铁蛋白的多种衍生抗菌肽也显示出高于母体的抗微生物活性,可能为抗生素耐药性带来新的突破。乳铁蛋白在开发中面临着各种问题的阻碍,尤其是:不清晰的作用机制;易在体内被蛋白酶水解,被迅速清除;以及生

产重组人乳铁蛋白的高额成本。乳铁蛋白可以通过化学修饰,来增加体内的稳定性,如形成包涵体。降低重组人乳铁蛋白的生产成本可选择不同的生产策略,如选择低成本、易获得的表达系统进行异源表达等,获得重组人乳铁蛋白的最佳途径是来自转基因牛和转基因植物^[17]。牛乳铁蛋白相对易获得,在临床试验中也显示出非常有希望的前景,虽然短期试验对于患者并未显示出明显的毒副作用,但依旧需要进行长期和高剂量的试验来评估安全性和耐受性;而 TLF 的状况不太乐观,目前,Agennix 公司暂停了 TLF 的研发,未来对于 TLF 的研究前景还需要进一步评估。

6 展 望

天然来源的乳铁蛋白是多功能生物活性的抗菌蛋白,由于其功能的多样性和毒副作用少,具有很好的开发和治疗潜力。目前,生产纯化乳铁蛋白的工艺已非常成熟,乳铁蛋白的研究也获得了巨大的进步,并始终保持着较高的研究热度。相信乳铁蛋白以后能更多地造福人类。

参考文献

- [1] Liu S C, Fan L L, Zheng H, *et al.* Advance in mechanism and application of antibacterial peptide [J]. Chinese Journal of Biochemical and Pharmaceuticals, 2016, 36(4):10-23.
刘世财, 范琳琳, 郑珩, 等. 抗菌肽作用机制及应用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 10-23.
- [2] Liu S C, Fan L L, Bao J X, *et al.* Construction and information analysis of bacteriocins database [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2017, 42(5): 418-424.
刘世财, 范琳琳, 鲍劲霄, 等. 细菌素数据库的构建及信息分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(5): 418-424.
- [3] Hayes T G, Falchook G F, Varadhachary G R, *et al.* Phase I trial of oral talactoferrin alfa in refractory solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2005, 24(3): 233-240.
- [4] Varadhachary A, Wolf J S, Petrak K, *et al.* Oral lactoferrin inhibits growth of established tumors and potentiates conventional chemotherapy [J]. Int J Cancer, 2004, 111(3): 398-403.
- [5] Sørensen M, Sørensen S P L. The proteins in whey[J]. C R Trav Lab Carlsberg, 1939, 55-99.
- [6] Groves M L. The isolation of a red protein from Milk2 [J]. Am Chemical J, 1960, 82(13): 3345-3350.
- [7] Deng M, Zhang W, Tang H, *et al.* Lactotransferrin acts as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma by repressing AKT through multiple mechanisms [J]. Oncogene, 2013, 32(36): 4273-4283.
- [8] Hassoun L A, Sivamani R K. A systematic review of lactoferrin use in dermatology [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(17): 3632-3639.
- [9] Villavicencio A, Rueda M S, Turin C G, *et al.* Factors affecting lactoferrin concentration in human milk: how much do we know [J]? Biochem Cell Biol, 2017, 95(1): 12-21.
- [10] Sánchez L, Aranda P, Pérez M D, *et al.* Concentration of lactoferrin and transferrin throughout lactation in cow's colostrum and milk [J]. Biol Chem Hoppe Seyler, 1988, 369(2): 1005-1008.
- [11] Felipe L O, Júnior W, Araújo K C, *et al.* Lactoferrin, chitosan and *Melaleuca alternifolia* - natural products that show promise in candidiasis treatment [J]. Braz J Microbiol, 2018, 49(2): 212-219.
- [12] Moreno-Exposito L, Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, *et al.* Multifunctional capacity and therapeutic potential of lactoferrin [J]. Life Sci, 2018, 195: 61-64.
- [13] Embleton N D, Berrington J E, Mcguire W, *et al.* Lactoferrin: antimicrobial activity and therapeutic potential [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2013, 18(3): 143-149.
- [14] Fernandes K E, Carter D A. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2.
- [15] Siqueiros -Cendon T, Arevalo -Gallegos S, Iglesias -Figueroa B F, *et al.* Immunomodulatory effects of lactoferrin [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(5): 557-566.
- [16] Pang X N, Hong X, Wei X, *et al.* Research progress in physicochemical characteristics of lactoferrin and its recombinant expression systems [J]. Hereditas, 2015, 37(9): 873-884.
庞晓楠, 弘笑, 魏璇, 等. 乳铁蛋白的理化性质及其重组表达系统的研究进展[J]. 遗传, 2015, 37(9): 873-884.
- [17] Drago-Serrano M E, Campos-Rodríguez R, Carrero J C, *et al.* Lactoferrin: balancing ups and downs of inflammation due to microbial infections [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 501.
- [18] Arias M, Hilchie A L, Haney E F, *et al.* Anticancer activities of bovine and human lactoferrin-derived peptides [J]. Biochem Cell Biol, 2017, 95(1): 91-98.
- [19] Barrington K J, Assaad M A, Janvier A. The lacuna trial: a double-blind randomized controlled pilot trial of lactoferrin supplementation in the very preterm infant [J]. J Perinatol, 2016, 36(8): 666-669.
- [20] Paesano R, Pacifici E, Benedetti S, *et al.* Safety and efficacy of lactoferrin versus ferrous sulphate in curing iron deficiency and iron deficiency anaemia in hereditary thrombophilia pregnant women: an interventional study [J]. Biometals, 2014, 27(5): 999-1006.
- [21] Rezk M, Dawood R, Abo-Elnasr M, *et al.* Lactoferrin versus ferrous sulphate for the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized clinical trial [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9): 1387-1390.
- [22] Kim J, Ko Y, Park Y K, *et al.* Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris [J]. Nutrition, 2010, 26(9): 902-909.
- [23] Mueller E A, Trapp S, Frentzel A, *et al.* Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to

- moderate acne vulgaris: an exploratory study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(4): 793-797.
- [24] Tong P L, West N P, Cox A J, *et al.* Oral supplementation with bovine whey-derived Ig-rich fraction and lactoferrin improves SCORAD and DLQI in atopic dermatitis [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 85(2): 143-146.
- [25] Poulin Y, Pouliot Y, Lamiot E, *et al.* Safety and efficacy of a milk-derived extract in the treatment of plaque psoriasis: an open-label study [J]. *J Cutan Med Surg*, 2005, 9(6): 271-275.
- [26] Saraceno R, Gramiccia T, Chimenti S, *et al.* Topical lactoferrin can improve stable psoriatic plaque [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014, 149(3): 335.
- [27] Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, *et al.* Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 302(13): 1421-1428.
- [28] Kaur G, Gathwala G. Efficacy of bovine lactoferrin supplementation in preventing late-onset sepsis in low birth weight neonates: a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(5): 370-376.
- [29] Ochoa T J, Zegarra J, Cam L, *et al.* Randomized controlled trial of lactoferrin for prevention of sepsis in peruvian neonates less than 2500 g [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 571-576.
- [30] Akin I M, Atasay B, Dogu F, *et al.* Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells [J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(12): 1111-1120.
- [31] Sherman M P, Adamkin D H, Niklas V, *et al.* Randomized controlled trial of talactoferrin oral solution in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2016, 175: 68-73 e63.
- [32] Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, *et al.* Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial [J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90: S60-S65.
- [33] Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD007137.
- [34] Turin C G, Zea-Vera A, Pezo A, *et al.* Lactoferrin for prevention of neonatal sepsis [J]. *Biometals*, 2014, 27(5): 1007-1016.
- [35] Hayes T G, Falchook G S, Varadhachary A. Phase IB trial of oral talactoferrin in the treatment of patients with metastatic solid tumors [J]. *Investigational New Drugs*, 2009, 28(2): 156-162.
- [36] Parikh P M, Vaid A, Advani S H, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4129-4136.
- [37] Digumarti R, Wang Y, Raman G, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of oral talactoferrin in combination with carboplatin and paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6): 1098-1103.
- [38] Jonasch E, Stadler W M, Bukowski R M, *et al.* Phase 2 trial of talactoferrin in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 72-77.
- [39] Ramalingam S, Crawford J, Chang A, *et al.* Talactoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial) [J]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(11): 2875-2880.
- [40] Guntupalli K, Dean N, Morris P E, *et al.* A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of talactoferrin in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3): 706-716.
- [41] Vincent J L, Marshall J C, Dellinger R P, *et al.* Talactoferrin in severe sepsis: results from the phase II/III oral talactoferrin in severe sepsis trial [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): 1832-1838.
- [42] Lyons T E, Miller M S, Serena T, *et al.* Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study [J]. *Am J Surg*, 2007, 193(1): 49-54.
- [43] Fan L, Sun J, Zhou M, *et al.* DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24482.
- [44] Wang G, Li X, Wang Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (D1): D1087-D1093.
- [45] Waghu F H, Barai R S, Gurung P, *et al.* CAMPR3: a database on sequences, structures and signatures of antimicrobial peptides [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (D1): D1094-D1097.
- [46] Liu S, Fan L, Sun J, *et al.* Computational resources and tools for antimicrobial peptides [J]. *J Pept Sci*, 2017, 23(1): 4-12.
- [47] Kumar P, Lakshmi Y S, Kondapi A K. Triple drug combination of Zidovudine, efavirenz and lamivudine loaded lactoferrin nanoparticles: an effective nano first-line regimen for HIV therapy [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(2): 257-268.