

氟苯尼考的应用与残留研究进展

李世宏, 刘希望, 杨亚军, 秦哲, 孔晓军, 焦增华, 李剑勇

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业部兽用药物创制重点实验室, 甘肃省新兽药工程重点实验室, 甘肃兰州 730050)

摘要 氟苯尼考是最新研制的动物专用氯霉素类广谱抗菌药, 目前在兽医临床上已被广泛应用, 但氟苯尼考的应用不当会导致细菌耐药性问题越来越严重。因此, 氟苯尼考的残留问题也引起国内外专家的高度关注。为此, 综述了氟苯尼考的使用现状、在动物体内的残留与限量、残留检测方法、毒性的研究进展, 以为氟苯尼考的应用提供参考。

关键词 氟苯尼考; 应用; 残留

中图分类号 S859 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2019)02-0015-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.02.005



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Research Progress on Application and Residue of Florfenicol

LI Shi-hong, LIU Xi-wang, YANG Ya-jun et al (Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences of CAAS, Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture, Key Laboratory of New Animal Drug Project, Lanzhou, Gansu 730050)

Abstract Florfenicol is a newly developed animal dedicated chloramphenicol kind of broad spectrum antibiotic, which has been widely applied in veterinary clinic at present, but the improper application of Florfenicol, which lead to bacterial resistance problem more and more serious. Residual problem of Florfenicol has aroused high attention of experts at home and abroad. Therefore, research progress of using actuality, residue and limit in animal body, residue detection method and toxicity of Florfenicol was reviewed to provide reference for its application.

Key words Florfenicol; Application; Residue

动物服用抗生素后不能被其完全吸收, 有 40%~90% 的母体药物成分被患病动物最终以粪尿的形式排放到环境中^[1], 并且有些药物代谢物排放到环境后再转化成母体成分, 进入到生态环境中, 从而对土壤、水体等生态环境产生不良影响, 进一步通过食物链对生态环境产生毒害作用, 最终影响自然环境中动植物和微生物的生命活动而影响人类的健康, 其造成的危害不容忽视。20 世纪 70 年代国外就开始注意到抗生素在动物体内的残留问题。近年来, 国内外就兽药对各种生态环境中生物的影响进行广泛研究, 取得了许多重要的成果。随之, 一门新的学科——生态毒理学(Ecotoxicology)诞生, 生态毒理学是生态学与毒理学之间相互渗透的一门边缘学科, 主要是研究机体、污染物、环境三者之间的关系及有毒物质对个体、种群、群落和生态系统的毒性效应^[2]。氟苯尼考, 也称氟甲砜霉素, 它具有抗菌谱广、安全高效、不易产生耐药性等特点, 其在动物体内吸收良好、分布广, 而对敏感菌所致的畜禽细菌性疾病治疗效果显著, 氟苯尼考已替代氯霉素广泛用于动物感染性疾病的防治。氟苯尼考给动物用药后不再引起再生障碍性贫血的不良反应^[3]。目前, 氟苯尼考已在欧洲、美洲、亚洲等 20 多个国家上市, 主要用于猪、牛、鱼及禽类细菌性疾病的治疗。我国现已通过该药的审批生产, 生产的剂型有针剂、溶液和散剂等。

1 氟苯尼考的使用现状

氟苯尼考自 20 世纪 90 年代陆续在欧美、日本及中国等上市以来, 已广泛用于猪、牛、羊、水产、禽类等动物的细菌性疾病防治。

1.1 猪病 据席进华等^[4]报道, 将患有传染性胸膜肺炎的

63 头断奶仔猪分成 3 组, 分别注射复方氟苯尼考、氟苯尼考、硫酸卡那霉素, 结果表明, 氟苯尼考对猪的传染性胸膜肺炎有良好的治疗效果, 且以复方氟苯尼考疗效最佳。骆永泉等^[5]报道, 用氟苯尼考防治患有传染性胸膜肺炎与链球菌混合感染的猪, 患病治疗有效率高达 98.5%, 健康猪预防有效率达 97.1%。试验表明, 用氟苯尼考防治传染性胸膜肺炎与链球菌混合感染的猪疗效明显。

1.2 禽病 蔡玉梅等^[6]报道, 采有氟苯尼考可溶性粉高(6 g/L)、中(3 g/L)、低(1.5 g/L)3 个剂量组对人工感染鸡大肠杆菌(*E. coli*)进行连续 5 d 饮水治疗试验, 结果表明, 氟苯尼考可溶性粉高、中、低 3 个剂量组对鸡大肠杆菌病均有较好的治疗效果, 其中以高、中剂量的治疗效果最好。张永强等^[7]报道, 利用氟苯尼考粉剂治疗鸡金黄色葡萄球菌病, 结果表明, 其对鸡金黄色葡萄球菌感染治疗效果明显, 尤其是对耐氟苯尼考的金黄色葡萄球菌感染的仍可选择氟苯尼考治疗。

1.3 牛病 张丽云等^[8]报道, 选择 40 头患子宫内膜的奶牛, 随机(按产量、胎次和泌乳月相似原则)分为 4 组, 即氟苯尼考混悬剂高、中、低剂量治疗组和青霉素药物治疗对照组, 选择 10 头健康奶牛作为空白对照组。经 3 次用药治疗, 结果表明, 氟苯尼考混悬剂对奶牛子宫内膜炎治疗具有显著的效果, 抑菌效果优于青霉素对照组, 无交叉耐药性, 安全范围大, 其中高、中剂量治疗组疗效尤为显著。

1.4 羊病 王存华等^[9]报道, 选用泰乐菌素、氟苯尼考注射液联合治疗山羊传染性胸膜肺炎, 疗效显著。结果表明, 上午用泰乐菌素, 下午用氟苯尼考注射液, 山羊传染性胸膜肺炎治愈率可达 90% 以上, 且用药疗程短, 疗效优于单一用药。在临床上治疗羊的乳腺炎, 也用氟苯尼考, 其对 G⁺ 菌的最小抑菌浓度为 3.12 μg/mL, 而对 G⁻ 菌则需更高的药物浓度^[10]。

作者简介 李世宏(1974—), 男, 甘肃靖远人, 副研究员, 从事兽用化学药物研发工作。

收稿日期 2018-07-30; **修回日期** 2018-08-15

1.5 水产动物 郭闯等^[11]报道,氟苯尼考最早主要应用于水产养殖业,用于治疗黄尾鱼的假核性巴氏杆菌病、链球菌病及自然暴发的大西洋鲑鱼疝病等,均取得较好的疗效。对感染迟钝性爱德华氏菌的鳗、感染巴氏杆菌的黄尾鱼、感染杀鲑弧菌性的鲑、感染鳗弧菌性的金鱼口服给药均有良好的防病作用,且超过其他常用抗菌性药物的疗效。该药在智利和韩国上市后,用于治疗感染假结核性巴氏杆菌病和链球菌病的黄尾鱼,疗效显著,且分离出的细菌对氟苯尼考比较敏感,但对奥索利酸、土霉素、氯霉素等药物有耐药性,黄尾鱼的累积死亡率较对照组明显降低。我国于1999年批准氟苯尼考为国家二类新兽药,用于在水产养殖方面治疗鳗鲡爱德华氏病和赤鳍病^[10]。

2 氟苯尼考在动物体内的残留与限量

氟苯尼考,新型氯霉素类抗生素,在有效性和安全性方面比氯霉素和甲砒霉素具有明显的优势,已在养殖业中大规模使用,但由于兽医临床的滥用和误用,细菌耐药性问题越来越严重。因此,我国、欧盟及美国均规定了动物组织中氟苯尼考的最大残留限量。氟苯尼考在动物体内的主要代谢产物是氟苯尼考胺和氟苯尼考醇,但在动物组织中的主要代谢产物为氟苯尼考胺^[12],故通常以氟苯尼考胺作为动物体内氟苯尼考的残留标示物^[13]。氟苯尼考在动物体内分布呈全身性,但各组织器官药物浓度不同。血液和肌肉中药物浓度相近,脑中药物浓度较低,表明分布时存在着血脑屏障,在肾和眼球脉络膜中有蓄积作用,说明氟苯尼考及氟苯尼考胺可能与黑色素结合。氟苯尼考及氟苯尼考胺主要经尿和胆汁排泄,仅少量经粪便排出。由于氟苯尼考在动物肾和肺组织中的浓度较高,因此可较好地用于防治畜禽呼吸道和泌尿道感染疾病。

美国食品药品监督管理局和欧洲兽药产品委员会公布的数字表明,氟苯尼考对牛的停药期是28 d,猪给药12 d后和鸡给药7 d后,在肌肉、皮肤、脂肪、肝和肾等可食用组织中,氟苯尼考及氟苯尼考胺的浓度均已降至最大允许残留极限。我国农业农村部235号公告规定,氟苯尼考及氟苯尼考胺在牛羊的肌肉、肝脏、肾脏最高残留限量(MRL)分别不得超过200、3 000、300 $\mu\text{g}/\text{L}$;在猪的肌肉、皮肤+脂肪、肝脏、肾脏最高残留限量分别不得超过300、500、2 000、500 $\mu\text{g}/\text{L}$;在家禽的肌肉、皮肤+脂肪、肝脏、肾脏最高残留限量分别不得超过100、200、2 500、750 $\mu\text{g}/\text{L}$ ^[14]。

3 氟苯尼考残留检测方法

关于氟苯尼考药代动力学残留检测方法的研究,国内外有较多的成熟报道:主要的检测方法有微生物学方法、免疫学方法和理化检测方法。微生物学方法的优点为简便、成本低,但是存在相应的缺点,如灵敏度低,特异性比较差;放射免疫学方法的优点是灵敏、特异、简便易行、用样量少等,弊端为半衰期短,在研究时会出现放射性的污染,而且用放射免疫学方法研究需要特殊的仪器。基于这些缺点的存在,国内外目前使用这2种方法来检测氟苯尼考残留的很少。目前,国内外研究氟苯尼考的主要方法为理化检测方法,所应

用的理化方法包括酶联免疫吸附法(ELISA)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、气相色谱法(GC)、液相色谱-串联质谱联用法(LC-MS/MS)等。酶联免疫吸附法样本前处理简单,定量准确,检测速度快,灵敏度高,特异性强,适用于大批样本快速检测;气相色谱-质谱联用法可用于确证检测,灵敏度高,但前期处理过程复杂,需进行衍生化处理;气相色谱法专一性差,灵敏度低,分析前还需对氟苯尼考内亚氨基、硫酰基等基团进行硅烷化或酰化;液相色谱-串联质谱联用法法定性定量准确,灵敏度高,不需要衍生化,抗干扰能力强,该法是为理想的氟苯尼考与氟尼辛葡甲胺残留确定分析方法^[15]。

4 氟苯尼考对生态的毒性

氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺等从养殖场到土壤和水环境的途径主要包括直接排放和间接扩散2种方式。一部分是通过养殖废水直接排放进入到水体环境中,另一部分是通过动物粪便发酵成肥料进入到土壤环境中。一旦氟苯尼考及代谢物氟苯尼考胺被排放到环境中,药物中的活性成分就会渗透到地下水体中,或者迁移到地表水体中,或者被土壤吸附,从而改变陆生动植物和水生生物的生长环境而影响生长,其残留物最终可以通过生物食物链的放大作用而传递到人的身体中,必将对人体和生态环境产生毒害作用。

4.1 氟苯尼考对土壤微生物的影响 氟苯尼考被动物服用后,氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺等主要是通过动物粪便发酵成肥料进入到土壤中,被土壤颗粒吸附,或随地表径流迁移到地表水中,或淋溶到地下水体中。研究表明,氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺等通过堆肥或地表水径流进入到农田或土壤中,并能蓄积达到一定浓度,污染生态环境,造成对人类的潜在危害。

据呼秀智等^[16]报道,为了评价氟苯尼考对土壤微生物活动的影响,采用室内培养模拟试验,研究氟苯尼考对土壤微生物数量、呼吸活动和其对纤维分解作用的影响。结果表明,在同一浓度下,氟苯尼考对土壤微生物抑制作用强弱顺序为:对细菌最强,次之为放线菌,最弱为真菌,且抑制作用随氟苯尼考浓度增加而增大,药物活性维持期为5~6 d。所测的不同浓度的氟苯尼考对土壤微生物呼吸活动的影响有所差异:低浓度的氟苯尼考(10 mg/kg)对土壤的呼吸作用影响表现不明显,而高浓度(500 mg/kg)的氟苯尼考对土壤的呼吸作用有明显的抑制作用;同时,不同浓度的氟苯尼考对土壤微生物分解纤维作用的影响不同,随着药物浓度的增加,土壤微生物对纤维分解作用呈明显递减趋势。可见残留的高浓度氟苯尼考的确对生态环境有危害作用。

4.2 氟苯尼考对海洋沉积物的影响 海洋沉积物中存在很多类各种酶,而这些酶大多来自于沉积物中的微生物,沉积物中酶的活性受外源污染物及沉积物理化性质等多种因素的影响。为此,有些专家学者研究土壤或海洋沉积物中的酶对外来化学物质的敏感性,分析外来物质对沉积物酶的影响来评判土壤沉积物的生态环境优劣,或者将其作为一项生态毒理学指标,判断外来物质对土壤沉积物的污染程度及可能

对生态环境造成的不利影响^[17]。

据宗虎民等^[18]报道,通过室内模拟试验研究氟苯尼考对海洋沉积物中硝酸盐还原酶、亚硝酸盐还原酶、碱性磷酸酶活性的影响,结果表明:低浓度(10 mg/kg)的氟苯尼考对沉积物中硝酸盐还原酶的活性与碱性磷酸酶的活性均没有明显影响,而高浓度(100和500 mg/kg)的氟苯尼考在整个培养过程中对硝酸盐还原酶的活性与碱性磷酸酶的活性产生明显的抑制作用,且随着氟苯尼考浓度的增加和培养时间的延长抑制作用也加大,培养前3 d,不同浓度的氟苯尼考对沉积物中亚硝酸盐还原酶的活性均有明显的抑制作用;3 d之后,低浓度(10 mg/kg)的氟苯尼考对亚硝酸盐还原酶的活性没有明显的影响,而高浓度(100和500 mg/kg)的氟苯尼考对亚硝酸盐还原酶的活性具有明显的抑制作用。

目前,氟苯尼考对各种生物影响方面的研究主要集中在对陆生或水生生态系统中单一组分的影响,多集中在对生物的毒性效应上,较少从生态系统的角度出发研究对环境的效应,尤其是在生态系统中富集、迁移、转化等环境行为。因此,在研究方法和深度上也应不断完善,更多地了解氟苯尼考的生理、生化特性和在环境中的降解和代谢规律,研究其及代谢产物氟苯尼考胺等与环境生物细胞内大分子物质,如蛋白质、核酸、酶类的相互作用,探讨其作用机理,从而揭示药物及其代谢产物对生物环境的影响^[2]。

5 结语

各项试验结果表明,氟苯尼考具有用药剂量小、抗菌谱广等特点,尤其是对常用抗菌药产生耐药的菌株仍对其敏感,且残留少,对环境污染小。氟苯尼考在动物体内的吸收较好,生物利用度高达96.5%,平常MICs较小,故临床用药剂量少,动物服用随粪便排泄到自然环境中的残留量较少,对环境的影响不大。基于此,氟苯尼考的研制与生产,不仅拓展了国内抗菌剂的种类,也优化了水产养殖业和畜牧业生产。但氟苯尼考用于临床时间还不长,或许存在一定的毒副

作用,现在还没有表现出来或者未被发现,假设人长期食用有氟苯尼考残留动物的肉、蛋、奶,必定会诱导部分敏感菌产生耐药性,这些耐药菌株对其他药物是否存在交叉耐药性、对人类医学用药是否存在影也是亟待研究的课题。

参考文献

- [1] 李兆君,姚志鹏,张杰,等.兽用抗生素在土壤环境中的行为及其生态毒理效应研究进展[J].生态毒理学报,2008,3(1):15-20.
- [2] 马骅,陈杖榴.兽药对生态环境影响的研究进展[J].中国兽医科技,2005,35(9):746-751.
- [3] VARMA K J, ADAMS P E, POWERS T E, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves[J]. J Vet Pharmacol Therap, 1986, 9(4):412-425.
- [4] 席进华,杨金海.药物治疗猪传染性胸膜肺炎的临床试验[J].郑州牧业工程高等专科学校学报,2005,25(3):193.
- [5] 骆永泉,邓绍基.氟苯尼考防治猪传染性胸膜肺炎与链球菌病效果观察[J].养猪,2004(2):53.
- [6] 蔡玉梅,陈文玫,吴绍强.氟苯尼考可溶性粉对鸡大肠杆菌病的疗效试验[J].中国兽药杂志,2002,36(6):34-35.
- [7] 张永强,罗国群.氟苯尼考粉对鸡金黄色葡萄球菌病的疗效试验[J].畜牧兽医科技信息,2005(6):67-68.
- [8] 张丽云,李继连.氟苯尼考混悬剂对奶牛子宫内膜炎的疗效试验[J].中国奶牛,2008(2):29-31.
- [9] 王存华,黎远伦,胡永慧.泰乐菌素与氟苯尼考对山羊传染性胸膜肺炎的治疗[J].养殖与饲料,2007(3):32-33.
- [10] 丁飞.氟苯尼考磺酸盐在肉鸡体内的药动学和残留初步研究[D].南京:南京农业大学,2009:8-9.
- [11] 郭闯,朱国强,王永坤,等.14株患病水生动物气单胞菌属细菌的分离鉴定与最佳治疗药物筛选试验[J].水产科学,2003,22(4):14-17.
- [12] HORSBERG T E, MARTINSEN B, VARMA K J. The disposition of ¹⁴C-florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Aquaculture, 1994, 122(2/3):97-106.
- [13] 徐力文,廖吕容,刘广锋.氟苯尼考用于水产养殖的安全性[J].中国水产科学,2005,12(4):512-518.
- [14] 杨红初,石新林,王钦君.氟苯尼考的研究进展及在动物疾病防治上的应用[J].养殖技术顾问,2012(2):233-235.
- [15] 孙雷,张骊,徐倩,等.氟苯尼考的毒性及残留检测方法研究进展[J].中国兽医杂志,2009,43(6):49-52.
- [16] 呼秀智,薛占永,王绥华,等.氟苯尼考对土壤微生物活动影响研究[J].山东畜牧兽医,2011,32(2):3-5.
- [17] 齐钟彦.中国经济软体动物[M].北京:中国农业出版社,1998.
- [18] 宗虎民,马德毅,王菊英,等.氟苯尼考对海洋沉积物酶活性的影响[J].海洋环境科学,2008,27(2):128-130.