

新型兽用广谱抗菌素氟苯尼考的研究进展

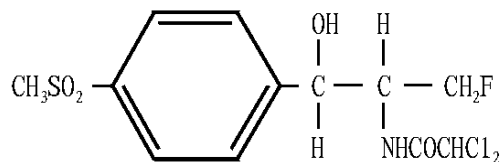
董永军 (河南科技学院动物科学学院, 河南新乡 453003)

摘要 综述了氯霉素类广谱抗菌药物氟苯尼考的药理作用、临床应用及残留检测技术。

关键词 氟苯尼考; 药理作用; 残留检测

中图分类号 S859 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2006)15-3693-02

氟苯尼考(Horfericd), 又称氟甲砒霉素, 其化学名称为D(+)-苏-1-对甲砒基苯基-2-二氯乙酰氨基-5-氟丙醇, 是氯霉素类广谱抗菌药物中甲砒霉素的3位氟衍生物。其化学结构见图1。它是一类专门用于动物保健市场的新型抗革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及甲砒霉素耐药菌的广谱抗生素。氟苯尼考可用作饲料添加剂, 治疗鱼类、牛、猪细菌性疾病。其最大特点是抗菌谱广、吸收良好、体内分布广泛, 在体内无残留或残留量较低, 特别是无潜在致再生障碍性贫血作用。因上述优点使得氟苯尼考在日本、挪威、法国、英国和西班牙等国注册上市, 并被广泛应用, 其抗菌活性略优于氯霉素、甲砒霉素。据报道: 临床分离到的234种病菌株中, 对氯霉素有耐药性的菌株超过半数, 而低剂量的氟苯尼考对其中98%的分离株有活性作用, 特别是对耐氯霉素的流感嗜血杆菌、克雷白氏杆菌和拟杆菌抑制作用显著。



注: 分子式为 $C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$; 分子量为 358.22。

图1 氟苯尼考的化学结构

氟苯尼考的开发研制最早可追溯到20世纪70年代, 美国Schering-Plough公司的Nagabhushan等为寻求更好的氯霉素衍生物而研制开发了该产品。1990年首次在日本上市, 用于水产养殖业, 商品名Aguafen, 同年在韩国上市。1993年挪威批准该药用于治疗鱼类疾病。1995年法国、英国、奥地利、墨西哥及西班牙批准该药用于治疗牛呼吸系统细菌性疾病, 商品名Nuflor。1996年, 通过美国FDA注册登记, 批准氟苯尼考注射液用于治疗牛呼吸系统疾病。在日本、墨西哥, 该药还被批准用作猪饲料添加剂, 商品名分别为Harocd和Nuflor。对于抗菌药后效应(postantibiotic effect, PAE)国内外兽医领域涉及的研究报道较少, 国内仅见华南农业大学对氟诺酮类药物PAE的报道; 国外仅见关于多西环素、恩诺沙星的PAE报道, 对于氟苯尼考的PAE未见报道。但因生物技术、化学合成技术的快速发展, 对氟苯尼考的合成工艺已越来越成熟和完善, 对它的研究也将进一步深入、全面, 故该药的发展前景广阔。

1 氟苯尼考的理化性质

氟苯尼考为白色、类白色的结晶性粉末, 无臭。在二甲基甲酰胺中极易溶解, 在甲醇中溶解, 在冰醋酸中略溶, 在水或氯仿中极微溶解。0.5%水溶液pH值为4.5~6.5。

2 药理学作用

2.1 药动学 内服和肌注吸收迅速, 分布广泛, 半衰期长, 血药浓度高, 能较长时间地维持血药浓度。而且有关研究证实, 氟苯尼考在动物体内呈全身性分布, 但各组织器官药物浓度不同。血液和肌肉药物浓度相近, 脑中药物浓度较低, 表明存在着血脑屏障。动物试验证明, 胆汁中浓度高, 且有较高的内服生物利用度, 预示存在肝肠循环, 主要经肾排泄。犊牛静脉注射和内服后分别有50%和65%的原药从尿排出, 仅少量经粪便排出。

2.2 药效学 氟苯尼考是广谱抗菌药物, 对 G^+ 和 G^- 菌均有抑制作用。通过体外试验已确定了其对多种病原微生物的抑菌浓度, 如: 对溶血性巴德氏菌的 MC_{50} 与 MC_{90} 分别是0.50、1.00 $\mu\text{g/ml}$; 对多杀性巴德氏菌的 MC_{50} 与 MC_{90} 均为0.50 $\mu\text{g/ml}$; 对昏睡嗜血杆菌 MC_{50} 和 MC_{90} 分别是0.25、0.50 $\mu\text{g/ml}$; 对猪胸膜肺炎放线杆菌的MC为0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$; 对耐氯霉素和耐甲砒霉素的痢疾志贺氏菌、伤寒沙门氏菌、大肠杆菌及耐氟苄西林流感嗜血杆菌的MC均为0.50 $\mu\text{g/ml}$ 。表明氟苯尼考的各个抑菌浓度均低于甲砒霉素、土霉素、磺胺药等, 各种病原菌对氟苯尼考都有高度的敏感性, 而且这些病原菌对氯霉素和羟苄青霉素耐药或快速产生耐药性。

2.3 药物的作用机理 氟苯尼考的作用机理及抗菌谱同甲砒霉素和氯霉素, 能抑制细菌70S核糖体, 与50S亚基结合, 抑制肽酰基转移酶, 从而抑制肽链的延伸, 干扰细菌蛋白质的合成, 因而对 G^+ 和 G^- 菌均有抑制作用。

2.4 药物的相互作用 大环内酯类和林可霉素类抗生素作用机理与氯霉素相似, 可替代或阻止氯霉素与细菌核糖体的亚基结合, 两者因拮抗而不宜联合应用; 氯霉素抑制细菌蛋白质的合成, 可干扰青霉素类药物的杀菌效果, 两者不宜同用; 该类药品与某些抑制骨髓的药物同用, 可增加毒性。而且国内外对氟苯尼考的药效学研究也均为单独用药, 尚无联合用药体内药效学的研究报道。

2.5 毒副作用 氟苯尼考具有毒性低、对环境污染小、不引起动物再生障碍性贫血等特点, 没有致畸、致癌和致突变作用。不会引起染色体结构或数量上的畸变; 在S9激活系统存在条件下, 不会导致小鼠淋巴瘤L5178Y细胞内TK位点发生突变; 在急性或亚急性给药条件下, 不会诱发骨髓细胞染色体畸变; 通过检查微核, 也未发现有致突变作用。但由于人和动物的骨髓造血细胞内线粒体的核蛋白体属70S亚基, 氯霉素可能因此影响骨髓的造血功能, 其主要表现形式有:

造成可逆性的血细胞再生抑制, 这与药物的剂量、疗程有关, 较易恢复。导致不可逆性的骨髓再生障碍性贫血, 这与剂量大小无关。有关试验已证实, 氯霉素分子结构中硝基

的还原产物是导致这种现象的主要原因。据不完全统计,氯霉素引起再生障碍性贫血的发生几率很低。甲砒霉素用甲基取代了氯霉素分子结构中芳香环上的硝基,能引起可逆性剂量依赖性的血细胞再生抑制,但通过对欧、日、南美等6500万使用过甲砒霉素的患者调查表明,甲砒霉素无致再生障碍性贫血的作用,这进一步证明了引起再生障碍性贫血的原因是氯霉素分子结构中的硝基。

氟苯尼考是甲砒霉素的衍生物,分子结构中无硝基,不具有导致再生障碍性贫血的副作用,使用安全。PAAPE MJ研究了氟苯尼考、氯霉素、甲砒霉素对牛多核中性白细胞的吞噬功能、化学荧光活性及形态学的影响,设4000、2000、10 $\mu\text{g/ml}$ 3种浓度,结果证明:氯霉素在中高浓度能抑制多核中性白细胞的吞噬功能,高浓度时能阻断多核中性白细胞的荧光活性,而氟苯尼考和甲砒霉素无此作用;扫描电镜观察发现,对白细胞形态改变百分率为氯霉素(94%) > 氟苯尼考(67%) > 甲砒霉素(32%)。但繁殖毒性试验证实,氟苯尼考有胚胎毒性,使F₁代雄鼠附睾重量明显减轻,F₂幼子的哺乳指标降低,存活率降低。所以哺乳期、怀孕期禁用。

3 临床应用

目前氟苯尼考已在临床中广泛应用,如在水产、家畜、家禽养殖中均已用于细菌性疾病的治疗,其中应用最早的是用于水产养殖的疾病治疗,现在家畜、家禽中也已推广应用。

3.1 水产养殖 1990年氟苯尼考在日本首次上市时主要用于鱼类,该药治疗黄尾狮鱼的假结核巴氏杆菌病和链球菌病,疗效显著,死亡率显著低于感染对照组,且临床分离出对氯霉素、土霉素的耐药菌。据报道:用氟苯尼考、土霉素(氯霉素)治疗人工感染 *Edwardsiella tarda* E-12株的鳝鱼,其对照组、土霉素(氯霉素)治疗组的死亡率均为100%,而氟苯尼考治疗组死亡率为0。

3.2 家畜养殖

3.2.1 牛。该药可用于治疗各种年龄牛的呼吸系统细菌性疾病。据资料显示:在欧洲的1次治疗试验中,3~9月龄共263头患呼吸道疾病的患畜用该药或阿莫西林治疗,剂量为20 mg/kg,每48 h用药1次,连用2次,结果前者治愈率为85%,后者仅为50%。

3.2.2 猪。人工给仔猪感染胸膜肺炎放线杆菌(血清I、II、V型),在感染前5 d和感染后7 d连续饲喂氟苯尼考(50 mg/kg料),结果感染组、对照组死亡率在50%以上,而氟苯尼考治疗组无1头死亡,临床症状和肺病变计分显示,氟苯尼考治疗组显著低于感染对照组。这说明氟苯尼考混饲可有效防治胸膜肺炎放线杆菌的感染和繁殖。

3.3 家禽 甘军纪报道:用50 mg/kg的氟苯尼考或甲砒霉素混饲治疗人工感染的鸡支原体病,前者鸡只精神食欲恢复正常,后者治疗效果较差,临床症状明显重于前者;用20 mg/kg氟苯尼考或40 mg/kg甲砒霉素混饲治疗人工诱发的雏鸡白痢,前者能有效抑制鸡白痢,且能显著提高雏鸡的增重率,后者虽治疗效果与前者相当,但雏鸡增重明显较差。

通过对氟苯尼考在临床应用的调查表明,氟苯尼考的毒

副作用、抗菌效能优于氯霉素,是一种高效抗菌素,用于养殖业,具有广阔的市场前景。

4 氟苯尼考在动物体内的残留及检测技术

4.1 动物组织中的残留 氟苯尼考在动物体内分布广泛,但各组织器官药物浓度不同。血液和肌肉药物浓度相近,脑中药物浓度较低,在肾和眼球脉络膜中有蓄积作用。动物试验证明,胆汁中浓度高,有较高的内服生物利用度,而且能通过胎盘屏障。“海底沉积物中氟苯尼考等抗生素残留检测”试验结果表明:在海底沉积物中氟苯尼考降解较快,表层药物半衰期为1.7 d,远远低于土霉素、磺胺、甲氧苄啶等。

4.2 国内外检测技术发展现状 目前对氟苯尼考的检测主要参考氯霉素药物、甲砒霉素药物的检测方法。如用高效液相色谱法测定氟苯尼考的含量;以及《兽药质量标准》中的电位法测定氟苯尼考及其制剂含量;还有HPLC法、旋光法、紫外分光光度法、极普法等,检测方法均精确、灵敏。

目前多种兽药残留的商品化检测试剂盒已有供应,而对于氟苯尼考残留检测未见有相关的单克隆抗体(MAb)试剂盒的报道,由于单克隆抗体易于生产、高度均质和易于标准化,且特异性高、灵敏度高,使低残留量也能检出,具有无与伦比的优点,非常适宜对药物残留的筛选分析。故应加快氟苯尼考的单克隆抗体、组装ELISA试剂盒的研制,开发具有我国自主知识产权的试剂盒,利用已有的科研资源,建立快速检测氟苯尼考残留的检测法和试剂盒。这一研究将有助于提高我国对动物源性食品安全性的检测技术水平,使我国在兽药领域的检测水平与国际同步,从而能更好地保障人们的健康,推进副产品的绿色化进程。

参考文献

- [1] TULLA LUNDEN, GORANBYLUND. The influence of in vitro and in vivo exposure to antibiotics on nitogen-induced proliferation of lymphoid cells in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2000, 10: 395-404.
- [2] KIME, ACKI T. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the transferable R2plasmid of a fish pathogen [J]. *Microbiol Immunol*, 1996, 40(9): 665-669.
- [3] CANNON M, HARFORD S, DAMES J. A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol and some fluorinated derivatives [J]. *J Antimicrob Chemot Ther*, 1990, 26: 307-317.
- [4] HOS P, HSUT Y, CHEN MH, et al. Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria [J]. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2000, 62: 479-485.
- [5] SAMUELSEN O B, BERGH. Efficacy of orally administered florfenicol and oxolinic acid for the treatment of vibriosis in cod [J]. *Aquaculture*, 2004, 235: 27-35.
- [6] GAUNT P, ENDRIS R, KHOO L, et al. Preliminary assessment of the tolerance and efficacy of florfenicol against *Edwardsiella ictaluri* administered in feed to channel catfish [J]. *J Aquat Anim Health*, 2003, 15: 239-247.
- [7] 曾振灵, 宋治萍, 杨桂香, 等. 氟苯尼考与氯霉素对鸡大肠杆菌病的疗效比较 [J]. *中国兽医科技*, 2001, 31(8): 25-27.
- [8] 萧志梅. 氟苯尼考的临床应用及市场状况 [J]. *中国兽药杂志*, 2000, 34(5): 53-54.
- [9] 杨成勇, 杨信忠, 许英民. 氟苯尼考的药理作用及在兽医临床上的应用 [J]. *养殖技术顾问*, 2004(4): 38.
- [10] 朱力军, 赵辉. 高效液相色谱法测定氟苯尼考及其制剂的含量 [J]. *中国兽药杂志*, 2000, 34(6): 19-20.
- [11] 何敏, 卢胜明, 李英伦. 氟苯尼考耐药性研究进展 [J]. *中国兽药杂志*, 2005, 39(6): 38-41.
- [12] 马建云, 焦库华. 氟苯尼考在猪病上的应用 [J]. *上海畜牧兽医通讯*, 2005(4): 13-14.