DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230309

酰胺醇类抗生素的研究进展

李准，齐显龙，李剑勇*

（中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所，甘肃 兰州 730050）

【摘要】酰氨醇类（Amphenicols）抗生素是一类广谱抗生素，对革兰阳性及阴性菌都有良好的抑制作用。该类抗生素不仅水溶性差，其毒性、耐药性也逐渐被发现。本文对该类抗生素的作用机制、耐药机制、构效关系、制剂研发、残留检测以及废水处理方面进行了综述，为今后的研究提供参考。

【关键词】酰胺醇；制剂研发；残留检测；废水处理

中图分类号：S859.79+6 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2023）03-0057-08

The research progress of amphenicol antibiotics

Li Zhun, Qi Xianlong, Li Jianyong*

(Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS, Lanzhou 730050, Gansu, China)

【**Abstract**】Amphenicol antibiotics were broad-spectrum antibiotic that had good inhibitory activity to G+ and G- bacteria. This type of antibiotic not only had poor water solubility, but its toxicity and drug resistance were also gradually being discovered. This article reviews the mechanism of action, resistance mechanism, structure-activity relationship, preparation development, residue detection, and wastewater treatment of amphenicol antibiotics, in order to provide reference for future research.

【**Keywords**】Amphenicol; Preparation development; Residue detection; Wastewater treatment

酰胺醇类抗生素具有抗菌谱广、体内广泛分布、吸收良好等优点，广泛应用于人类和兽医临床[1]。该类抗生素除了氯霉素（Chloramphenicol，CAP）应用于临床上外，还包括甲砜霉素（Thiamphnicol，TAP）与氟苯尼考（Florfenicol，FFC）[2-4]。由于毒性问题，CAP相继被多个国家禁用，TAP和FFC属于限用药物，FFC只应用于兽医临床[4,5]。CAP是从委内瑞拉链霉菌（*Streptomyces Venezuelae*）中分离的[6]。CAP于1949年上市，其具有抗菌谱广和易于生产等优点，所以当时被广泛应用。但是，在1950年发现了如贫血、白血病等多种副作用而减少了CAP的使用范围。因CAP毒性问题被不断发现，许多国家相继禁止其在临床使用[7]。CAP苯环上的对硝基被甲基磺酰基取代后得到了类似物TAP[8]。TAP的抗菌活性和CAP相似，被用于治疗细菌引起的呼吸道、肠道和泌尿道等的感染。该药由于具有血液系统毒性，免疫抑制等作用，现也被许多国家限制使用[9]。CAP和TAP的氟

收稿日期：2023-08-11；**修回日期**：2023-08-26

基金项目：中国农业科学院科技创新工程项目（25-LZIHPS-02）

通信作者：李剑勇（1971-），男，甘肃秦安人，博士生导师，主要从事新兽药的研究与开发。E-mail：lijy1971@163.com

化衍生物FFC是兽医临床使用最多的酰胺醇类抗生素，它是由美国Schering-Plough公司于1988年研发的兽医专用抗菌药，其具有抗菌谱广、安全高效和良好的吸收等特点，广泛应用于猪、牛、禽以及鱼类等的细菌疾病治疗[10]。

在长期的使用中，该类抗生素的耐药性和毒性也逐渐被发现。通过对该类抗生素作用机制、耐药机制以及构效关系的研究，可以为进一步的结构修饰提供参考。另外，制剂的研发不仅能够提高水溶性，还能够增强药物的临床治疗效果[11]。药物残留问题也是全世界范围广泛关注的公共卫生问题[12]。水体中的药物残留不能高效的除掉，会对生态系统造成影响，有效的废水处理方法也是亟需的[13]。本文从酰胺醇类抗生素的作用机制、耐药机制、构效关系、制剂研发、残留检测以及废水处理方面的研究进展情况进行综述。

1 酰胺醇类抗生素的作用机制

酰胺醇类抗生素的抗菌机制主要是其可逆性的与细菌70S核蛋白体的50S亚基上的A位结合，通过抑制肽酰基转移酶来干扰氨基酰-tRNA与50S亚基结合，从而抑制肽链延伸和蛋白质的合成[14-16]。除了上述机制外，Van等[17]报道显示CAP可通过阻碍蛋白易位/进入细菌膜上的Sec复合体而导致Sec复合体中SecY降解。CAP能通过阻止肽链的延伸导致合成不完整的多肽，这些不完整的多肽使转运复合体的通道发生堵塞和Sec复合体中SecY的降解，从而导致细菌死亡[18]。

2 酰胺醇类抗生素的耐药机制

伴随着酰胺醇类抗生素在兽医临床上大量广泛的应用，此类抗生素耐药性的问题也逐渐严重起来。酰胺醇类抗生素主要的耐药机制包括酶灭活、外排泵系统、靶标修饰等。

细菌酶灭活CAP的耐药机制是由于乙酰转移酶（Chloramphenicol Acetyltransferase，CAT）的产生导致的，该酶的催化使CAP的C-3位羟基乙酰化生成不能与耐药菌核糖体靶点结合的3-乙酰氯霉素，从而导致CAP失活[19]。乙酰转移酶基因广泛存在于革兰阴性和阳性菌的质粒、转移因子和染色体中，分为CAT Ⅰ、CAT Ⅱ和CAT Ⅲ，最有催化效果的是CAT Ⅲ[20]（见图1）。His-195的咪唑环的$N^{\varepsilon 2}$夺取C-3位羟基的质子，产生含有氧阴离子的CAP中间体，然后该中间体与乙酰辅酶作用产生3-O-乙酰氯霉素[21]。

Shaw等[22]报道了大肠杆菌中存在质粒介导的非酶耐药机制。随后，研究人员发现了该非酶抗性基因为*cmlA*[23]。George等[24]首次证实了位于细菌内膜上的cmlA蛋白通过外排泵作用使CAP从细菌体内排出导致耐药。酰胺醇类抗生素的CAP和TAP的耐药机制相似。研究表明，耐药基因*cmlA*与耐药菌耐FFC的机制没有直接关系[25]；耐FFC的基因是与*cmlA*基因具有50%同源性的*floR*基因，该基因可能是外排泵蛋白MF家族的一员[26]。近年报道显示，FFC耐药越来越严重，主要的耐药机制仍然是外排泵产生的耐药性[27]，耐药菌中主要的外排泵基因是存在于质粒上的*FexA*、*FexB*以及*floR*等基因[7]。

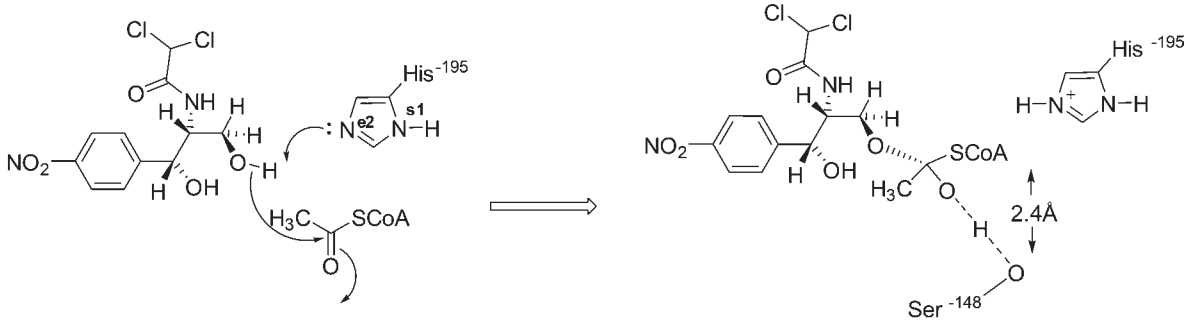


图1 CAP的结构和CAT反应的化学机制的早期步骤

靶标突变或改变是细菌对CAP耐药的一种机制。23S rRNA的Ⅴ结构域至少有8个突变和A2503的1个甲基修饰使细菌具有较高的CAP抗性[28,29]。核糖体蛋白的突变或缺失也导致CAP耐药性的产生[30]。Ma等[31]在23S rRNA中发现了G2073A突变，该突变体对CAP和FFC均具有抗性。此外，CAP选择的突变体也表现出核糖体蛋白L4的G74D修饰，氟苯尼考选择的突变体在L4中没有G74D突变[30]。

除了上述主要耐药机制外，还有CAP被O-磷酸化和水解降解为对硝基苯丝氨酸醇[31]；外层渗透

性降低而产生的CAP耐药等[32]。

3 酰胺醇类抗生素的构效关系

CAP结构上苯环对位的-NO_2是活性必须基团，若-NO_2在邻位或间位时均无活性，但用吸电子基团取代-NO_2时抗菌活性较好，如将甲基亚砜基取代-NO_2得到的TAP和乙酰基取代-NO_2得到的乙酰氯霉素（Cetafenicol）均具有CAP相似的抗菌活性，然后将-NO_2取代为氰基、酰胺基、氨基、羟基等基团后活性就会丧失[33]。CAP的吡咯贺噻吩类似物的报道中，CAP的对硝基苯被1-甲基磺酰基吡咯取代，其体外活性接近AMP，表明CAP的对硝基苯可以被其它芳香基团取代[34,35]。酰胺醇类抗生素的侧链为二氯乙酰胺基时其抗菌活性最优，当被其它基团取代时抗菌活性均降低，例如-$NHCOCHF_2$，-$NHCOCH_2CI$，-$NHCOCHBr_2$，-$HCOCH_2I$基取代时活性均降低[36]。

当F原子取代了CAP中丙烷链C3位上的-OH时，不仅使得耐药菌产生的乙酰化转移酶无法在此位置上进行乙酰化，还增强了药物的穿透力，所以FFC的活性高于CAP和TAP，其次由于甲基亚砜基取代了与骨髓造血毒性相关的硝基，所以大大降低了对动物体以及人类的毒性[37]。CAP的C3位引入多胺缀合物活性降低[38]。Wang等[39]报道了氯霉素琥珀酸酯没有抗菌活性，但将氯霉素琥珀酸酯与双甘氨酸偶联后（见图2-2），体外抑菌活性降低，但减少了对骨髓基质细胞的不良反应。

秦光成等[40]为了增加FFC的水溶性对FFC进行修饰获得了氟苯尼考琥珀酸酯（图2-FS），FS在提高了FFC的水溶性的情况下没有降低FS在体内的杀菌效果，但是FS在体外的药敏试验中无活性，这说明当FFC羟基位形成酯后活性丧失。Nasrin等[41]合成了一系列酰基氯霉素并进行了结构改造和抑菌活性关系研究，其中1-对硝基苯甲酰氯霉素（见图2-1）对胞内分枝杆菌和结核分枝杆菌的活性最高，最小抑菌浓度（Minimum Inhibitory Concentration，MIC）分别为12.5 μg/mL和50.0 μg/mL。Li等[42]报道了FS、氟苯尼考戊二酸酯和氟苯尼考己二酸酯与精氨酸偶联后，只有FS与精氨酸的偶联物（见图2-3）具有良好的活性。李剑勇教授等[43]制备了一种氟苯尼考磺胺偶联物FST（见图2-FST），该化合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌都具有良好的体内外抑菌活性。

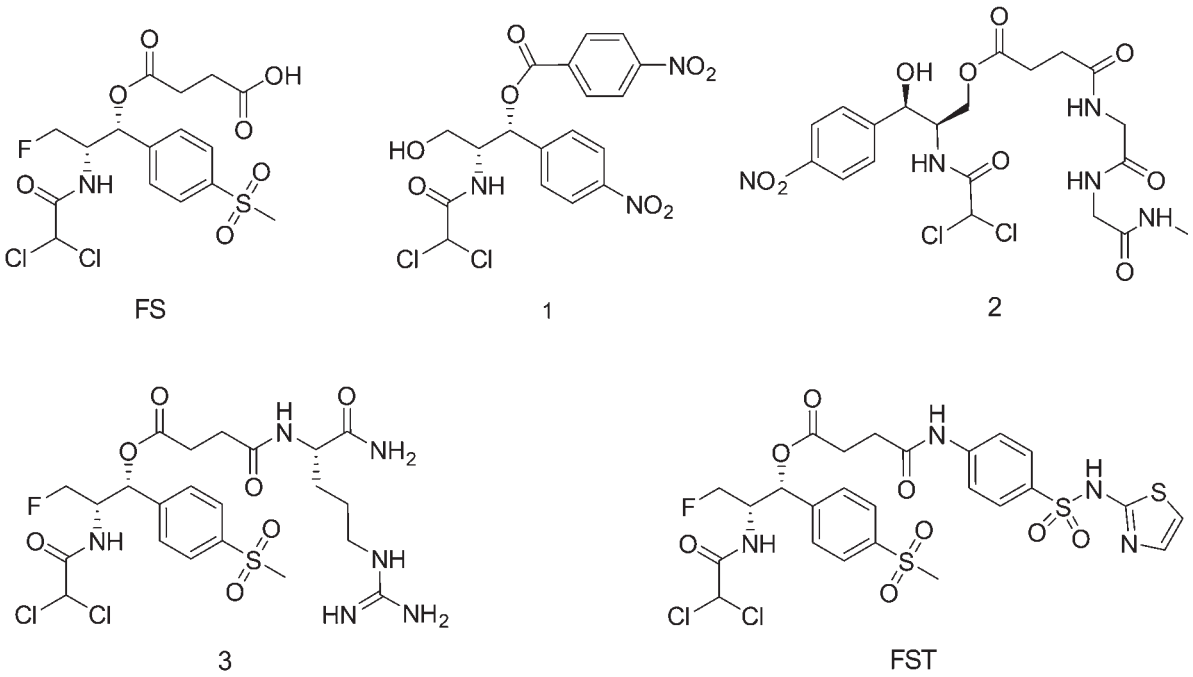


图2 FS、1、2、3和FST的结构式

近些年，随着FFC在兽医临床上的广泛使用，也导致耐药性逐渐严重，而关于酰胺醇类抗生素的结构改造研究却是寥寥无几，通过不同的策略来对已有抗生素进行修饰，以期获得性能更优的抗菌药物是亟需的[42]。

4 酰胺醇类抗生素的制剂研发

配方与制剂工艺都会影响药物的临床治疗效果。由于毒性和耐药性等问题，CAP相继禁用，主要对仍在兽医临床大量应用的FFC的相关制剂研

究，如：注射液、口服液、粉散剂以及纳米制剂等。

盐酸多西环素-氟苯尼考（Doxycycline Hydrochloride-Florfenicol，DOX HCl-FFC）注射液是多西环素与氟苯尼考的复方制剂[44]，盐酸多西环素（Doxycycline Hydrochloride，DOX HCl）注射液、FFC注射液和DOX HCL-FFC复方注射液在Wister大鼠的药代动力学研究结果显示：DOX HCl-FFC复方注射液与FFC注射液相比，AUC具有显著差异，复方注射液的FFC体内停留时间延长；但复方注射液与DOX HCl注射液相比，药代动力学参数无显著性差异。FFC双混悬型乳剂口服液是通过混悬剂和乳剂相结合的制备技术制备的，该制剂的稳定性评价、药代动力学、安全性评价、体内外药效以及临床治疗效果的结果中发现该制剂具有良好的稳定性、临床推荐剂量的5倍以上是安全的、鸡体内半衰期比FFC溶液长，体外抑菌活性与FFC相当以及对鸡大肠杆菌病的治疗效果优于FFC溶液。

龙谭等[45]制作了一种FFC肠溶颗粒，解决了FFC在胃酸中不稳定的问题。李旭东等[46]制备了一种FFC结肠靶向丸剂，大大提高了对细菌感染的治疗效果。饶刚等[47]报道了一种能够使有效血药浓度达到24 h，且安全稳定的FFC控释制剂。何家康等[48]用甘露醇等为填充剂制备了一种兽用口腔崩解片，此制剂具有口感佳和快速崩解等优点；该药物的释放主要在肠内，不仅降低了对胃的副作用，还延长了药物的疗效。刘畅等[49]为了解决FFC在宠物临床上的口服剂型制备了FFC速崩片，稳定性结果显示该速崩片吸湿性强，但高温和强光照射下稳定，犬灌服的药动学研究结果显示该速崩片吸收快，达峰时间短，给药后能够对患病动物快速起效。

环糊精包合FFC制剂是使用低毒的环糊精包合的新工艺获得的，该新工艺不仅提高了FFC的溶出度、溶解度以及生物利用度，还减少了FFC的苦味[50]。闫浩松等[51]为了解决FFC溶解性差、达峰时间长以及较低的生物利用度等问题，采用热熔挤出技术制备了FFC新型粉剂；该粉剂的溶解度和溶出率分别提高1.5倍和6倍，药动学结果显示，该粉剂的达峰时间较短，其具有明显的速释效果，另外生物利用度也提高了11.88%。孙继超等[52]为了解决FFC生物利用度低的问题，采用了固体分散技术对FFC预混剂处方工艺进行了优化，该产品具有优异的溶出度，且稳定性较好。

何欣等[53]制备了FFC纳米乳制剂，该纳米乳制剂体内外抗菌效果优于FFC可溶性粉和FFC预混剂，并且具有较好的稳定性以及临床安全性。刘凡等[54]将FFC制备成纳米制剂，质量评价结果显示该制剂稳定性高，体外抑菌结果显示该制剂的抑菌活性优于对照组FFC注射液的活性，安全性评价结果肌肉刺激为0级，无腹腔刺激和致热源，但存在溶血性反应，该制剂的吸收代谢较快、具有分布广以及治疗效果迅速的特性。以聚乳酸-羟基乙酸为载体制备的FFC纳米制剂，提高了FFC的溶解度、稳定性以及抑菌活性，生物相容性和安全性都较高[55]。

5 酰胺醇类抗生素的残留检测

氯霉素对人体具有较大的副作用，很多国家已经禁用，限制了其在临床上的应用，我国也明确规定不得在动物性食品中检测出CAP[56]。CAP的衍生物TAP同样是毒性原因限制了在临床上的使用，国家相关规定甲砜霉素在禽蛋中不得检测出[57]。虽然FFC毒性相对较小，仍在兽医临床大量广泛的应用，但为了人类的健康，许多国家都规定了它的最高残留限量[58]。国内外对酰胺醇类抗生素的残留检测方法主要有高效液相色谱法（High Performance Liquid Chromatography，HPLC），高效液相色谱-串联质谱联用仪（Liquid Chromatograph Mass Spectrometer，LC-MS），气相色谱法（Gas Chromatography，GC），气相色谱-质谱联用法（Gaschromatography-Mass Spectrometry，GC-MS），酶联免疫吸附法（Enzyme-Linkedimmunosorbent Assay，ELISA），胶体金免疫测定法（Colloidal Gold Immunochromatographic Assay，GIA），电化学传感器法等。

HPLC是以不同的流动相经色谱柱将不同极性的样品分离后在检测器中检测，由于HPLC分离效率高、线性范围广以及重现性好等优点，广泛应用于化学、医学和化学研究中[59]。罗昭军等[60]建立的HPLC检测方法能够同时检测鸡蛋中CAP、TAP和FFC的残留。李涛等[61]建立了一种简单准确的HPLC-UV测定畜禽肉中FFC残留的检测方法。Yang等[62]建立了一种用HPLC-FLD测定鲫鱼血浆中FFC含量的方法。该方法在0.05~5.00 μg/mL范围内具有良好的线性关系，检出限为0.02 μg/mL，定量限为0.05 μg/mL。

LC-MS是将高分离性的液相色谱和高灵敏度的质谱相结合的一种检测方法，广泛应用于酰胺醇类抗生素的残留检测中。吴坤等[63]建立了一种检测CAP、TAP和FFC在羊奶粉中残留的LC-MS测定方法，该方法具有准确性高和准确性好等优点。郑

陆红等[64]建立了一种能够同时检测猪、鸡和鱼肉中CAP、TAP和FFC的LC-MS分析方法，该方法具有灵敏度高，准确性高和重现性好等优点。

GC是流动相为气体的检测方法，是通过将样品气化后被流动相带入色谱柱分离检测，该方法适用于热稳定性好且易挥发的物质。杨秋红等[65]建立了一种能够检测酰胺醇类抗生素的固相萃取-气相色谱检测方法。胡红美等[66]建立了一种应用于水产品的CAP残留检测的气相色谱检测方法，该方法具有简单、灵敏、准确以及线性范围宽等优点。

GC-MS是结合了气相色谱的快速高效的分离特点和质谱的定性鉴定特点，质谱离子源主要采用NCI离子和EI离子源。李鹏等[67]建立了一种测定CAP、TAP和FFC在动物组织中残留量的GC-MS，该方法具有步骤简单、杂质干扰少、灵敏度高和适应性强等优点。贺利民等[68]建立了一种灵敏可靠的检测动物组织中FFC残留含量的GC-MS，该方法使用的质谱是EI离子源。

ELISA是一种免疫测定技术，通过抗体与酶复合物结合显色检测的，虽然该方法简单快速，但易出现假阳性。刘宏梅等[69]验证了ELISA适合用于CAP残留检测。陈成良等[70]使用ELISA检测了水产品中FFC的残留量，结果表明ELISA是一种方便可靠的检测方法。

GIA是以胶体金为标志物的一种免疫学分析方法，其检测结果能够肉眼判断，具有直观、简单和快速等优点，该方法定量效果差，一般用于定性分析。王玮等[71]利用GIA检测了鸡、猪、鱼、虾以及牛乳中CAP残留量，该方法简单迅速，结果稳定可靠。易扬等[72]建立了一种检测猪肉中FFC残留量的GIA，结果表明该方法准确灵敏，稳定可靠。

电化学传感器法是通过检测待测物质在感应器上发生化学反应而产生的电信号的方式对药物进行残留量检测[73]。Zhao等[74]建立了一种利用电化学传感器对蜂蜜和牛奶中CAP残留的检测，该方法准确性很高。

6 酰胺醇类抗生素的废水处理

酰胺醇类抗生素进入水体后难降解而导致环境污染，并且通常的处理很难将其彻底清除。目前去除废水中的CAP的方法有物理法、化学法及生物法等。

物理法主要应用吸附法，通过吸附废水中污染物达到净化水的目的。活性炭和竹炭对废水的CAP的吸附处理，能够处理掉一部分废水中的CAP[75,76]。

化学法是向废水中加入能够与污染物反应的化学试剂，通过化学反应来达到处理净化废水的目的。燃烧法处理后的CAP生产废水的平均有机物含量为11.6%[77]；Fe_3O_4活化过硫酸盐在室温下2 h对FFC的去除率达到90%，对酰胺醇类抗生素的降解速率大小为TAP>CAP>FFC[78]；Fenton法处理后的CAP废水有机物去除率为70.3%[79]；臭氧氧化法（UV/O_3+Fe^{3+}）可以完全除掉CAP废水中的有机物[80]，Mn-$CeO_{x/\gamma}$-Al_2O_3催化臭氧氧化对FFC的去除率接近100%[81]；Fe-C还原法清除CAP废水率为60%[82]。电化学法是通过电场的作用将废水中的污染物在电极表面进行转化和迁移达到去除污染物的目的。刘慧玲等[83]开发的新型电催化还原MXene膜反应系统对低浓度的FFC废水去除率可达到100%的效果。碳纳米管修饰电极还原2 mg/L CAP废水24 h的清除率达到97.21%[84]。生物法是微生物产生一定的酶来降解废水中污染物的方法。CAP废水COD浓度为886 mg/L时，好氧生物的去除率平均为64.5%；厌氧生物处理COD浓度为4 539.5 mg/L的去除率为78%。生物-电化学法是生物法和电化学联用的方法。孙飞等[85]利用生物-电化学阴极还原的方法对CAP废水的研究结果显示，生物阴极的降解速率快于非生物阴极的降解速率。

7 总结和展望

酰氨醇类抗生素是临床上广泛应用的一类抗生素，由于其毒性问题只有FFC仍广泛使用于兽医临床。新制剂的开发能够提高FFC临床治疗效果以及减轻药物的毒副作用，因此开发出疗效显著和更安全的FFC新制剂也是我国养殖业所亟需的。新型结构的类似物仍需要研发，以期有无毒或者毒性更低、抗菌效果更优异的类似物被开发出来。随着抗生素大量广泛的应用，耐药性问题和药物残留问题越来越严重，同时也危及着人类的健康，加强残留检测和规范抗生素的合理使用也是必要的。另外抗生素废水处理不当，大量的抗生素随水排放到环境中，会造成环境的污染，虽然已经有多种处理酰胺醇类废水的方法，但各有优劣，通过研究酰胺醇类抗生素的降解机理来不断改进处理废水的方法策略，从而达到最佳的降解效果。

参考文献

[1] SCHWARZ S, KEHRENBERG C, DOUBLET B, et al.

Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2004, 28(5): 519-542.

[2] 叶超, 张域琪, 吴克, 等. 恶唑烷酮/酰胺醇类耐药基因optrA研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2023, 44(3): 155-159.

[3] AL-SHAHRANI S, NAIDOO V. Florfenicol induces early embryonic death in eggs collected from treated hens [J]. BMC Veterinary Research, 2015, 11(1): 1-7.

[4] GUIDI L R, TETTE P A, FERNANDES C, et al. Advances on the chromatographic determination of amphenicols in food[J]. Talanta: The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry, 2017, 162: 324-338.

[5] 谢翠美, 姚婉仪, 胡浩光, 等. 氯霉素、甲砜霉素、氟苯尼考残留量的不确定度分析[J]. 食品安全导刊, 2022, (35): 79-83.

[6] SMADEL J E, JACKSON E B. Chloromycetin, an antibiotic with chemotherapeutic activity in experimental rickettsial and viral infections[J]. Science, 1947, 106 (2757): 418-419.

[7] 杜向党, 阎若潜, 沈建忠. 氯霉素类药物耐药机制的研究进展[J]. 动物医学进展, 2004, 25(2): 27-29.

[8] PIOTR K, ALINA P, ILONA O. Optimization and validation of capillary electrophoretic method for the analysis of amphenicols in poultry tissues[J]. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2008, 65(1): 45-50.

[9] 马景伟, 孙长军. 酰胺醇类与多肽类抗生素的功能及使用[J]. 养殖技术顾问, 2010(6): 209.

[10] 陈晓慧,刘明春,焦阳. 氟苯尼考的研究新进展及其应用[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2007(2): 67-68.

[11] 张倩, 夏学军. 药物制剂中药物与辅料相互作用的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(1): 32-41.

[12] 杜春艳, 吴发旺. 氯霉素的毒性作用及检测方法研究进展[J]. 化工设计通讯, 2023, 49(7): 81-83.

[13] 许硕, 赵洪飞. 氯霉素废水处理技术进展[J]. 中国环境管理干部学院学报, 2017, 27(1): 72-75.

[14] 潘红艳, 宫智勇. 氟苯尼考的研究进展及临床应用[J]. 湖北农业科学, 2011, 50: 229-232.

[15] SMITH A L, WEBER A. Pharmacology of chloramphenicol [J]. Pediatric Clinics of North America, 1983, 30(1): 209-236.

[16] MESTORINO N, LANDONI M F, ALT M, et al. The pharmacokinetics of thiamphenicol in lactating cows[J]. Veterinary Research Communications, 1993, 17: 295-303.

[17] VAN STELTEN J, SILVA F, BELIN D, et al. Effects of antibiotics and a proto-oncogene homolog on destruction of protein translocator SecY[J]. Science, 2009, 325 (5941): 753-756.

[18] BREUKINK E. Lethal traffic jam[J]. Science, 2009, 325 (5941): 684-685.

[19] MIYAMURA S. Inactivation of chloramphenicol by chloramphenicol-resistant bacteria[J]. J Pharm Sci, 1964, 53(6): 604-607.

[20] VASSORT-BRUNEAU C, LESAGE-DESCAUSES M C, MARTEL J L, et al. CAT Ⅲ chloramphenicol resistance in Pasteurella haemolytica and Pasteurella multocida isolated from calves[J]. J Antimicrob Chemother, 1996, 38 (2): 205-213.

[21] MURRAY I A, SHAW W V. O-Acetyltransferases for chloramphenicol and other natural products[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997, 41(1): 1-6.

[22] SHAW W V. Bacterial resistance to chloramphenicol[J]. Br Med Bull, 1984, 40(1): 36-41.

[23] BISSONNETTE L, CHAMPETIER S, BUISSON J P. Characterization of the nonezymatic chloramphenicol resistance (cmla) gene of the in4 integron of tn1696: Similarity of the product to transmembrane transport proteins[J]. J of Bacteriology, 1991, 173: 4493-4502.

[24] GEORGE A M, HALL R M. Efflux of chloramphenicol by the CmlA1 protein[J]. FEMS Microbiol Lett, 2002, 209(2): 209-213.

[25] SAMS R A. Florfenicol: Chemistry and metabolism of a novel broad-spectrum antbiotic[J]. Tieraerztliche Umschau (Germany), 1995(50): 703-707..

[26] WHITE D G, BOLTON L, MAURER J, et al. Characterization of efflux mediated resistance to florfenicol among bovine pathogenic Escherichia coli[C]. //99th General Meeting of the American Society for Microbiology, Abstract A-80. 1999.

[27] SCHWARZ S, KEHRENBERG C, DOUBLET B, et al. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol[J]. FEMS Microbiol Rev, 2004, 28(5): 519-542.

[28] 万进, 麻红利, 孙少辉, 等. 氟苯尼考及其制剂研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2022, 56(10): 54-59.

[29] GIESSING A M B, JENSEN S S, RASMUSSEN A, et al. Identification of 8-methyladenosine as the modification catalyzed by the radical SAM methyltransferase Cfr that confers antibiotic resistance in bacteria[J]. Rna, 2009, 15 (2): 327-336.

[30] PERSAUD C, LU Y, VILA-SANJURJO A, et al. Mutagenesis of the modified bases, m5U1939 and ψ2504, in Escherichia coli 23S rRNA[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 392(2): 223-227.

[31] MA L, SHEN Z, NAREN G, et al. Identification of a novel G2073A mutation in 23S rRNA in amphenicol-selected mutants of Campylobacter jejuni[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94503.

[32] MOSHER R H, CAMP D J, YANG K, et al. Inactivation of chloramphenicol by o-phosphorylation: a novel resistance mechanism in Streptomyces venezuelae isp5230, a

chloramphenicol producer[J]. Journal of Biological Chemistry, 1995, 270(45): 27000-27006.

[33] BURNS J L, RUBENS C E, MENDELMAN P M, et al. Cloning and expression in Escherichia coli of a gene encoding nonenzymatic chloramphenicol resistance from Pseudomonas aeruginosa[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1986, 29(3): 445-450.

[34] 秦光成. 氟苯尼考琥珀酸酯合成工艺的优化及其药理学研究[D]. 西南大学, 2009.

[35] KRAJEWSKA D, MIDURA-NOWACZEK K. Synthesis and antibacterial activity of *DL-thero*-1 - (1-methyl-sulfonylpyrrole-3-YL) - 2-difluoroacetamidopropane-1, 3-diol[J]. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2009, 66(1): 69-72.

[36] YUNIS A A. Chloramphenicol-induced bone marrow suppression[J]. Semin Hematol, 1973, 10(3): 225-234.

[37] PONGS O. Chloramphenicol[M]. Mechanism of Action of Antibacterial Agents: Springer, Berlin, Heidelberg, 1979: 26-42.

[38] MAGOULAS G E, KOSTOPOULOU O N, GARNELIS T, et al. Synthesis and antimicrobial activity of chloramphenicol – polyamine conjugates[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, 23(13): 3163-3174.

[39] WANG J, SHY A, WU D, et al. Structure-activity relationship of peptide-conjugated chloramphenicol for inhibiting escherichia coli[J]. J Med Chem, 2019, 62(22): 10245-10257.

[40] 秦光成, 陈力学, 李逐波. 氟苯尼考琥珀酸单酯的合成工艺优化[J]. 合成化学, 2010, (1): 121-123.

[41] NASRIN S, GANJI S, KAKIRDE K S, et al. Chloramphenicol derivatives with antibacterial activity identified by functional metagenomics[J]. Journal of Natural Products, 2018, 81(6): 1321-1332.

[42] LI Z Y, YANG Y J, QIN Z, et al. Florfenicol-polyarginine conjugates exhibit promising antibacterial activity against resistant strains[J]. Front Chem, 2022, 10: 921091.

[43] 李剑勇, 李准, 葛闻博, 等. 一种偶联物FST及其制备方法与应用, CN202211415973.2[P/OL]. 2023-03-07. https://www.zhangqiaokeyan.com/patent-detail/06120115685751.html.

[44] 王志霞. 盐酸多西环素-氟苯尼考注射液的制备和药动学研究[D]. 华中农业大学, 2020.

[45] 龙谭, 廖洪, 郗洪生, 等. 一种氟苯尼考肠溶颗粒, CN200920078173.X[P/OL]. 2010-03-24. https://d.wanfangdata.com.cn/patent/ChJQYXRlbnROZXdTMjAyMjEyMDcSEENOMjAwOTIwMDc4MTczLlgaCGh2ejN5bTVw.

[46] 李旭东, 鲍恩东, 苏建东. 一种畜禽使用的氟苯尼考结肠靶向丸剂制备方法, CN200510016403.6[P/OL]. 2007-05-30. https://wenku.baidu.com/view/5d69bbb2332b3169a45177232f60ddccdb38e6fc? fr=xueshu_top&_wkts_ = 1693209562049.

[47] 饶刚, 李逐波, 徐泽民, 等. 一种氟苯尼考控释制剂及其制备方法, CN201110089482.9[P/OL]. 2012-10-17. https://wenku.baidu.com/view/161b44b77b563c1ec5da50e2524de518974bd30f.html?_wkts_=1693211423754&bdQuery.

[48] 何家康, 梁正敏, 聂海英, 等. 一种氟苯尼考肠溶口腔崩解制剂及其制备方法, CN201510761431.4[P/OL].2016-01-13. https://wenku.baidu.com/view/a96adf3e74a20029bd64783e0912a21615797f89.html?_wkts_=1693212296176&bdQuery.

[49] 刘畅. 氟苯尼考速崩片的制备及药代动力学研究[D]. 四川农业大学, 2018.

[50] 张乐, 张广峰, 朱崇淼, 等. 环糊精包合氟苯尼考在猪体内的药代动力学研究[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(6): 1934-1941.

[51] 闫浩松. 氟苯尼考新型粉剂的制备及其质量评价[D]. 河南大学, 2016.

[52] 孙继超. 氟苯尼考预混剂工艺优化及体内外药理学评价[D]. 中国农业科学院, 2020.

[53] 何欣, 氟苯尼考纳米乳的制备及其药效学评价[EB/OL]. 河北省, 河北农业大学, 2011-01-17. https://keji.hebau.edu.cn/info/1020/1347.htm.

[54] 刘凡. 氟苯尼考纳米制剂的制备及其药效学评价[D]. 湖南农业大学, 2016.

[55] 李姝琪. 以聚乳酸-羟基乙酸为载体的氟苯尼考药物控制释放体系及抗菌性能的研究[D]. 广东药科大学, 2021.

[56] 苏霞, 宋瑞, 高景报, 等. 畜禽产品中氯霉素类药物残留检测进展[J]. 今日畜牧兽医, 2023, 39(3): 8-15.

[57] 苏亚, 李雅宁, 郭林云, 等. 禽蛋中氯霉素、甲砜霉素残留的液质联用检测[J]. 内蒙古石油化工, 2020, 46(5): 11-13.

[58] 李红婵, 段凯, 汪聪勇, 等. 氟苯尼考药动学及残留检测研究进展[J]. 安徽农业科学, 2022, 50(21): 9-12.

[59] 梁雨彤, 戴临风, 郭瑞怡, 等. 高效液相色谱法在中药成分定量分析中的研究进展[J]. 化学与粘合, 2022, 44(4): 341-344.

[60] 罗昭军, 陈幸, 单乃荣, 等. 高效液相色谱法检测鸡蛋中氯霉素类药物残留[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2018, 34(3): 72-74.

[61] 李涛, 杨伟, 杨丽芬, 等. 高效液相色谱-紫外法检测畜禽肉中氟苯尼考残留[J]. 现代食品, 2020, 9: 130-141.

[62] YANG F, YANG F, WANG G Y, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in crucian carp (Carassius auratus) at three temperatures after single oral administration[J]. Aquaculture, 2019, 503: 446-451.

[63] 吴坤, 刘李婷, 陈姗姗, 等. 羊奶粉中氯霉素类药物残留液相色谱-串联质谱法的研究[J]. 中国乳业, 2023, (4): 92-95.

[64] 郑陆红, 张慧琼, 陈茹, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定动物组织中氯霉素、甲砜霉素、氟苯尼考和其代谢产物氟苯尼考胺残留量[J]. 现代食品, 2022, 28(20): 198-203.

[65] 杨秋红, 艾晓辉, 李荣, 等. 固相萃取-气相色谱法同时

检测水产品中的氯霉素、甲砜霉素、氟苯尼考和氟苯尼考胺[J]. 分析试验室, 2015, 34(5): 533-537.
[66] 胡红美, 郭远明, 孙秀梅, 等. 超声波萃取-PSA净化-气相色谱法测定水产品中氯霉素[J]. 浙江海洋学院学报(自然科学版), 2016, 35(3): 222-227.
[67] 李鹏, 邱月明, 蔡慧霞, 等. 气相色谱-质谱联用法测定动物组织中氯霉素、氟甲砜霉素和甲砜霉素的残留量[J]. 色谱, 2006(1): 14-18.
[68] 贺利民, 曾振灵, 黄显会, 等. 气相色谱-质谱联用法测定猪肉组织中氟苯尼考残留[J]. 华南农业大学学报, 2005(3): 100-102.
[69] 刘宏梅, 韦文飞, 农爱红, 等. 酶联免疫吸附法测定家禽配合饲料中氯霉素含量结果探析[J]. 广西农学报, 2020, 35(5): 26-28.
[70] 陈成良, 黄湖, 梁淑婷, 等. 酶联免疫吸附法检测水产品中的氟苯尼考[J]. 现代食品, 2016(14): 92-96.
[71] 王玮. 氯霉素残留快速检测胶体金试纸条的研究[D]. 天津科技大学, 2008.
[72] 易扬. 猪肉中氟苯尼考的胶体金免疫层析检测方法的建立[D]. 南昌大学, 2016.
[73] 温宇浩, 孙大妮, 张悦, 等. 喹诺酮类抗生素的分子印迹电化学传感检测[J]. 化学试剂, 2022, 44(9): 1334-1341.
[74] ZHAO X J, ZHANG Q M, CHEN H G, et al. Highly sensitive molecularly imprinted sensor based on platinum thin-film microelectrode for detection of chloramphenicol in food samples[J]. Electroanalysis, 2017, 29(8): 1918-1924.
[75] FAN Y, WANG B, YUAN S, et al. Adsorptive removal of chloramphenicol from wastewater by NaOH modified bamboo charcoal[J]. Bioresource Technol, 2010, 101(19): 7661-7664.
[76] 张博. 吸附法/微波紫外辐射深度处理氯霉素工业废水的研究[D]. 哈尔滨工业大学, 2015.
[77] 徐扣珍, 陆文雄, 宋平, 等. 焚烧法处理氯霉素生产废水[J]. 环境科学, 1998(4): 71-73.
[78] 蔡浩. Fe_3O_4活化过硫酸盐降解水体中抗生素氟苯尼考的研究[D]. 南京农业大学, 2018.
[79] RODRIGUEZ M L, TIMOKHIN V I, CONTRERAS S, et al. Rate equation for the degradation of nitrobenzene by 'Fenton-like' reagent[J]. Advances in Environmental Research, 2003, 7(2): 583-595.
[80] CONTRERAS S, RODRíGUEZ M, CHAMARRO E, et al. UV- and UV/Fe(Ⅲ)-enhanced ozonation of nitrobenzene in aqueous solution[J]. Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry, 2001, 142(1): 79-83.
[81] 凌威, 王晶日, 于洪淼, 等. 催化臭氧氧化去除模拟海产养殖废水中氟苯尼考[J]. 环境工程, 2019, 37(10): 139-144.
[82] 王晓阳, 费学宁, 周立峰. 铁碳微电解降解高浓度制药废水[J]. 环境科学与管理, 2011, 36(5): 100-105.
[83] 刘慧玲. 电催化水中氟苯尼考和砷的毒性削减及深度去除[D]. 湖南大学, 2021.
[84] 邓飞, 唐柏彬, 张进忠, 等. 碳纳米管修饰电极电催化还原去除废水中的氯霉素[J]. 环境科学, 2016, 37(7): 2610-2617.
[85] 孙飞, 王爱杰, 严群, 等. 生物电化学系统还原降解氯霉素[J]. 生物工程学报, 2013, 29(2): 161-168.

·作者与读者·

封面故事

肺是哺乳动物重要的呼吸器官，与外界直接接触，因此很容易受到损伤，肺组织受到损伤后具有一定的修复再生能力，但是随着年龄的增长以及损伤的持续不断进行，这一再生能力逐渐被抑制，转而发展为纤维化，即通常所说的“结疤”，肺组织的结构被破坏，功能受到影响。如何促进肺部干细胞的增殖和分化成为了目前开发肺部疾病治疗策略的热点之一。肺是一个多细胞器官，各种不同类型的细胞共同作用，响应外界刺激，调节肺组织的生理、病理变化。

插图中的彩虹代表了肺组织中的各种细胞，八卦代表了肺再生与纤维化这一动态平衡的过程，这些元素结合起来象征肺组织微环境中各种细胞对肺再生与纤维化的调节作用。

作者：丁福森