

抗菌药物对动物免疫调节机能影响的研究进展

裴志花, 王开, 马红霞*

(吉林农业大学动物科学技术学院, 长春 130118)

[收稿日期] 2012-11-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2013)04-0062-03 [中图分类号] S859.796

[摘要] 对常见抗菌药物的分类及其对动物免疫机能造成的影响进行了综述, 并对其应对措施进行了初步探讨。抗菌药物除了具有清除体内微生物作用外, 尚可直接或间接地调节机体的免疫功能。认识和阐明抗菌药物相关免疫调节机能, 对临床上选择抗菌药物治疗具有积极意义。

[关键词] 抗菌药物; 动物; 免疫机能

Research Progress on Impacts of Antibacterial Drugs on the Immune Adjustment Functions in Animals

PEI Zhi-hua, WANG Kai, MA Hong-xia*

(College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: Antibacterial drugs can directly or indirectly regulate the body's immune function in addition to its antibacterial and bactericidal action. Understanding and elucidating the related immune regulation functions of antibacterial drugs had a positive meaning for choosing treatment drugs in veterinary clinical practice. Classification and the impacts on the animals immune functions of the common antibacterial drugs were reviewed and the counter measures were also had been preliminary discussed.

Key words: antibacterial drugs; animal; immune function

抗菌药物在动物疾病的控制中发挥着重要作用。抗菌药物通过抑菌或杀菌作用阻挡病原, 从而保护动物尤其是新生动物远离疾病, 实现其促生长作用, 但这种被动性保护作用极易引起动物的依赖性, 一旦停止投喂抗菌药物, 动物尤其是幼龄动物会出现腹泻等明显的不良症状。除此以外, 抗菌药物的应用还带来很多其他的负面影响, 如病原微生物耐药性的产生; 动物性食品中抗菌药物残留; 抗菌药物经动物粪便排出体外造成土壤、水体的污染^[1-2]; 动物体内的有益菌被杀死造成菌群失调^[3-4]; 某些抗菌药物通过使动物机体免疫力和抗病力下降来抑制机体免疫系统的功能。本文就常见抗菌药物及其对动物免疫机能造成的影响做一

综述, 并对其应对措施进行了初步的讨论和分析, 以期为加强动物性食品安全、改善动物福利、提高养殖效率等措施的研究提供依据。

1 抗菌药物的分类

抗菌药物按照其化学结构和来源通常分为 3 类: ① 抗生素类, 主要包括内酰胺类(如青霉素类、头孢菌素类、内酰胺酶抑制剂类)、氨基糖苷类(如卡那霉素、庆大霉素等)、四环素类(如四环素、土霉素等)、酰胺醇类(如氯霉素、甲砜霉素等)、大环内酯类(如红霉素、罗红霉素等)、其他抗菌抗生素(如去甲万古霉素、林可霉素等)。② 合成的抗菌药, 主要包括磺胺类(如磺胺嘧啶)、甲氧苄啶类(如甲氧苄啶)、硝基呋喃类(如呋喃妥因)、喹诺酮

基金项目: 吉林农业大学科研启动基金资助项目(201241); 吉林省教育厅项目(吉教合字 2012 第 55 号); 吉林省科技厅青年基金项目(201201099)

作者简介: 裴志花, 硕士, 从事动物生理学与药理学研究。

通讯作者: 马红霞。E-mail: hongxia0731001@yahoo.com.cn

类(如诺氟沙星、环丙沙星等)、硝基咪唑类(如甲硝唑)、其他类(如乌洛托品、次水杨酸铋)。^③抗感染植物,即中草药类,如黄芪、黄芩等。

2 抗生素类药物对动物免疫机能的影响

自人类首次发现日粮中亚治疗剂量的土霉素可干扰大鼠和小鼠机体免疫反应以来,人们开始了对饲用抗生素对动物免疫机能影响的研究,但报道结果不尽一致。多数结果表明抗生素大多具有免疫抑制作用,也有极个别报道认为抗生素具有免疫增强作用,如 Andrea 等^[5]发现了一种大环内酯类药物 CSY0073,既有抗炎作用,又具有免疫调节作用。

2.1 对非特异性免疫的影响 抗生素能降低动物的非特异性免疫力,溶菌酶广泛分布于动植物组织、体液与分泌液中,具有溶解细菌细胞、迅速清理粘膜,从而加快痊愈及抗感染的能力^[6],能增强补体活性,从而杀灭细菌^[7]。曾有研究报道,抗生素使溶菌酶的分泌显著下降,停用抗生素后,溶菌酶的分泌明显增加^[8]。补体系统广泛参与机体抗微生物防御及免疫调节,是机体非特异性免疫的重要体液因素,能协助抗体吞噬及杀灭病原微生物^[9]。冷静等^[10]对促生长效果好、不易产生耐药性和药物残留的高霉素和硫酸粘杆菌素对断奶仔猪免疫功能的影响进行研究,结果显示,高霉素和硫酸粘杆菌素显著抑制断奶仔猪血清溶菌酶活性和补体水平,从而抑制断奶仔猪的非特异性免疫力。

2.2 对特异性免疫的影响 抗生素不但能够降低动物的非特异性免疫力,还抑制 T、B 淋巴细胞转化率,进而抑制动物体液免疫和细胞免疫,影响胸腺、法氏囊等免疫器官的发育,从而影响动物的特异性免疫力。Huegin 等^[11]发现,头孢菌素类抗生素不但抑制动物的淋巴细胞转化,还会抑制抗体的产生和迟发型超敏反应。王佳平等^[12]发现,制霉菌素等多种抗生素诱导抑制性免疫反应,其中制霉菌素加剧博莱霉素所致小鼠肺纤维化,促进博莱霉素所致肺部抑制性免疫微环境形成。王爱丽等^[13]研究表明,头孢克洛灌胃 SD 大鼠肠组织中的 CD4、CD8 表达程度受到抑制。周磊^[14]利用细菌脂多糖(LPS)诱导猪外周血单核细胞(PBMC)过度表达致炎因子构建的体外炎症模型,研究了不同浓度泰拉霉素(Thiathromycin)和红霉素对一氧化氮(NO)和前列腺素 E2(PGE2)合成的影响。结果显示泰拉霉素与红霉素均能显著抑制猪 PBMC 细胞合成 NO 和 PGE2,并抑制诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)基因的转录。最近研究表明,大环内酯类抗生素对宿主防御反应主要目标是

巨噬细胞和白细胞,可促进巨噬细胞和中性粒细胞的凋亡,同时大环内酯类药物还能抑制肥大细胞脱颗粒,通过减少炎症分子的释放达到抗炎和调节免疫反应的目的。给雏鸡用链霉素、金霉素气雾剂同时作新城疫免疫接种,发现链霉素、金霉素对雏鸡体内抗体的形成有抑制作用。金霉素可直接降低 T、B 淋巴细胞的有丝分裂活性,从而使细胞免疫和体液免疫功能降低^[15]。葛爱民对安普霉素对肉鸡免疫机能的影响进行研究,治疗量的硫酸安普霉素对雏鸡新城疫的体液免疫水平和免疫器官的发育无影响,而大剂量的安普霉素可抑制新城疫抗体的产生,影响胸腺、法氏囊等免疫器官的生长发育^[16]。

几十年来,有关抗生素与动物免疫机能之间的关系进行了较为广泛的研究,但其研究结果不尽一致。多数结果表明抗生素对动物免疫功能具有抑制作用,但由于在各项研究中所使用的抗生素种类、剂量以及动物种类、年龄的不同,所得的结果缺乏可比性,因此尚需要进行更系统的研究。

3 合成的抗菌药物对动物免疫机能的影响

对于合成的抗菌药物对免疫机能的影响,报道最多的是喹诺酮类药物,Labro 研究发现,喹诺酮类抗生素与免疫系统有协同作用,它们与机体免疫系统相配合,能进入细胞内。氟喹诺酮类抗生素促进吞噬与杀伤作用的机制研究主要集中在 3 个方面:^①影响细菌对细胞的粘附;^②促进吞噬细胞的吞噬;^③促进吞噬细胞的代谢和杀菌。张慧芳等^[17]对甲磺酸加替沙星对 ICR 小鼠腹腔巨噬细胞(M ϕ)吞噬、杀菌作用的影响及对感染小鼠的保护作用结果显示,甲磺酸加替沙星有促进小鼠非特异性免疫防御的作用,预防性口服给药 3 d 后,小鼠抗感染作用增强,存活率提高。Moore 等^[18]研究显示: β -内酰胺酶类抗生素在抗感染过程中有提高 Toll 样受体 2 的激活水平,从而促进免疫应答的作用。Purswani 等^[19]研究表明,氟喹诺酮类抗生素可以提高因致死性脂多糖引起严重毒血症小鼠的生存率,环丙沙星和曲伐沙星能够通过下调 TNF 或 IL-12,或通过上调 IL-10,从而调节肺泡巨噬细胞和外周血单核细胞的炎性反应。

4 抗感染植物对动物免疫机能的影响

中草药免疫有效活性成分主要有多糖、甙类、生物碱、挥发性成分和有机酸等,中草药是天然物质,安全可靠,无副作用,不产生抗药性和残留,克服了抗生素这方面的缺点,有些中草药本身就含有丰富的蛋白质、维生素和矿物元素,兼有药效和营养双重功能。一些中药,特别是补虚药和复方制剂

能够使仔猪产生特异和非特异免疫功能, 增强细胞和体液免疫。其作用机理是: 有些药物中的生物多糖能激活细胞, 能增强机体的免疫功能; 有些中药含有植物凝集素, 可使淋巴细胞及其他白细胞总数升高, 促进细胞分裂、繁殖; 有些则作用于核酸和环核苷酸系统以提高下降的免疫功能, 从而提高机体的防御功能, 使机体达到“正气存内, 邪不可干”的作用^[20]。金岭梅等^[21]研制的抗热应激中草药添加剂, 能使受试猪血液中血红蛋白浓度、嗜酸性白细胞、血清免疫球蛋白(IgG)和淋巴细胞转化率分别比对照组提高 27.8%、41.4%、14.8% 和 24.1%, 对增强猪的抗热应激能力, 缓解温热环境对猪的不良影响有一定的积极作用。马得莹等^[22]研究显示, 女贞子、党参、五味子、枸杞和刺五加具有免疫促进作用, 能促进注射新城疫疫苗后蛋鸡抗体的生成。韩剑众等^[23]用中药(由黄芪、当归、茯苓、柴胡、大黄等组成)有效成分提取物对仔猪饲养试验表明, 能有效调节肠道的微生物区系, 明显提高仔猪血液中 cAMP 含量(+164.07%) 及 cAMP/cGMP 的比值(+55.79%), 免疫球蛋白(IgG)含量升高 58.7%, 嗜酸性白细胞升高 437.5%, 对于增强仔猪的免疫机能具有重要意义, 充分发挥和提高机体本身预防疾病的潜在能力。王自然^[24]注射猪瘟疫疫苗同时, 以 1% 的中药免疫增强剂混饲, 试验组猪瘟疫血清抗体效价明显高于对照组, 外周血 T 淋巴细胞百分率显著高于对照组, 表明中草药免疫增强剂能显著增强猪瘟疫疫苗的免疫效果, 促进 T 淋巴细胞的增殖, 增强其免疫力。

5 展 望

很多抗菌药物尤其是抗生素类药物, 能对动物的免疫机能造成不良影响, 很多国家已经明确禁止将抗生素类药物添加到动物饲料中, 为此, 寻找新型、绿色的可代替抗生素的治疗药物势在必行。新型抗菌药物的开发和应用主要集中在以下几个领域: ①抗菌肽类制剂的研究; ②中草药类制剂的研究; ③微生态制剂的研究。随着科技的发展, 有望在以上几个领域找到突破点, 减少抗生素类药物的使用, 为加强食品安全和人类健康做出贡献。

参考文献:

[1] 王惠惠, 王淑平. 畜禽排泄物中抗生素残留与控制技术进展[J]. 土壤通报, 2011, 42(1): 250-256.
 [2] 潘 寻, 贲伟伟, 强志民. 高效液相色谱-质谱联用法同步测定城市污水处理厂活性污泥中的多类抗生素残留[J]. 分析测试学报, 2011, 30(4): 448-452.
 [3] 易安妮, 慧 晔, 刘 宾, 等. 益生元对抗生素引起的肠道菌群

失调的作用[J]. 中国微生物学杂志, 2012, 24(4): 318-323.
 [4] 金忠芹, 武庆斌. 抗生素致肠道菌群失调性腹泻患儿血清降钙素原变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(22): 1734-1736.
 [5] Mencarelli A, Distrutti E, Renga B, et al. Development of non-antibiotic macrolide that corrects inflammation-driven immune dysfunction in models of inflammatory bowel diseases and arthritis[J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 665: 29-39.
 [6] 王 飞. 新型的绿色饲料添加剂-溶菌酶[J]. 广东饲料, 2002, 11(6): 31-32.
 [7] 谢秩勋, 谢 冰, 刘 雄, 等. 大鼠血清溶菌酶活性测定及在热暴露环境下临床应用的探讨[J]. 中国兽医科技, 1995, 25(12): 32-33.
 [8] 冷 静, 戴志明, 杨国明. 日粮中添加抗生素对断奶仔猪血清溶菌酶活性的影响. 2004, 2(2): 19-20.
 [9] 程学慧, 彭 健. 仔猪免疫保护机制及早期断奶对仔猪免疫机能的影响[J]. 国外畜牧科技, 2001, 28(2): 9-12.
 [10] 冷 静, 朱仁俊, 马 黎. 抗生素对断奶仔猪免疫机能的影响[J]. 江苏农业科学, 2004, (2): 63-64.
 [11] Charan S, Huegin A W, Cerny A, et al. Effects of cyclosporin A on humoral immune response and resistance against vesicular stomatitis virus in mice[J]. J Virol, 1986, 57: 1139-1144.
 [12] 王佳平, 杨红振, 胡卓伟. 抗生素的免疫调节作用及其对肺纤维化的影响[J]. 航天医学与医学工程, 2010, 23(3): 172-178.
 [13] 王爱丽, 武庆斌, 孙庆林. 抗生素对新生大鼠肠道菌群和肠道免疫发育的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 21(6): 512-515.
 [14] 周 磊. 泰拉霉素对炎症反应的调节机制和体外抗菌后效应研究[D]. 四川: 四川农业大学, 2008.
 [15] 张日俊, 佟建民, 萨仁娜, 等. 饲用金霉素对肉仔鸡免疫系统生长发育及免疫反应的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2000, 31(3): 216-223.
 [16] 葛爱民. 不同剂量安普霉素对肉鸡免疫机能的影响[D]. 山东: 山东农业大学, 2008.
 [17] 张慧芳, 林赴田, 郭惠元. 甲磺酸加替沙星对小鼠非特异性免疫防御的调节作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(6): 454-457.
 [18] Moore L J, Gilbey A M, Dowson C G, et al. Proinflammatory activation of Toll-like receptor-2 during exposure of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* to [beta]-lactam antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(1): 35-42.
 [19] Purswani M U, Eckert Y, Arora H K, et al. Effect of ciprofloxacin on lethal and sub lethal challenge with endotoxin and on early cytokine responses in a murine *in vivo* model[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50(1): 51-58.
 [20] 蒋勤燕, 周文平. 中草药饲料添加剂在仔猪生产上的应用[J]. 畜牧兽医学报, 2010, 29(4): 34-36.
 [21] 金岭梅, 顾惠明, 江立方, 等. 抗热应激中草药饲料添加剂对商品猪生产性能的影响[J]. 中国饲料, 1998, (5): 13-14.
 [22] 马得莹, 单安山, 李群道. 中草药添加剂对蛋雏鸡生长性能和免疫功能的影响[J]. 动物营养学报, 2004, 16(2): 36-40.
 [23] 韩剑众, 胡永金, 田允波, 等. 中药有效成分提取物体外抑菌试验及对仔猪生长和肠道微生物区系的影响[J]. 云南农业大学学报, 2002, 17(3): 56-58.
 [24] 王自然. 中药免疫增强剂在猪瘟疫疫苗免疫中的免疫调节作用的研究[J]. 中兽医医药杂志, 2006, 25(2): 15-17.